

E.V. Golubkina, M.N. Trizno, O.S. Dyukareva, N.N. Trizno, L.I. Lagutkina

EVOLUTION OF CONCEPTS CONCERNING SIGNIFICANCE OF HYDROGEN SULFIDE IN AGE-DEPENDENT PATHOLOGY DEVELOPMENT

Ekaterina Golubkina – senior lecturer, the Department of Pathological Physiology, Astrakhan State Medical University, PhD in Medicine, associate professor, Astrakhan; **e-mail: neuron-2010@mail.ru.**

Matvey Trizno – senior lecturer, the Department of General and Pathological Anatomy, Astrakhan State Medical University, PhD in Medicine, Astrakhan; **e-mail: pakot@yandex.ru.**

Oksana Dyukareva – assistant, the Department of Pathological Physiology, Astrakhan State Medical University, Astrakhan; **e-mail: oksana.dyukareva2011@yandex.ru.**

Nikolay Trizno – Head of the Department of Pathological Physiology, Astrakhan State Medical University, Doctor of Medicine, professor, Astrakhan; **e-mail: triznon@mail.ru.**

Lina Lagutkina – senior lecturer, the Department of Aquaculture and Fishing, Astrakhan State Technical University, PhD in Biology, Astrakhan; **e-mail: lagutkina_lina@mail.ru.**

Over the past decades, human life expectancy has increased significantly, which has led, however, to an increase in the frequency of age-dependent pathology that stimulates the development of chronic diseases. Recent research found links of age-associated pathology with the formation of senescent cells (SC). «Freezing» of the cell cycle with paradoxical preservation of metabolic activity allows SC to modify not only its own, but also the phenotype of neighboring cells, promoting the spread of a specific spectrum of biologically active molecules – senescence associated secretory phenotype (SASP). In order to correct the emerging senescent phenotype, global researchers predict the regulation of endogenous production of hydrogen sulfide (H₂S), a gaseous molecule recently classified as a gas transmitter. However, not all scientists share the opinion that the studies in question fully reflect the physiological conditions of H₂S metabolism in vivo.

Keywords: cell aging; age-dependent pathology; hydrogen sulfide; senescent phenotype; antioxidant; sulfhydration; gas transmitter.

E.V. Голубкина, М.Н. Тризно, О.С. Дюкарева, Н.Н. Тризно, Л.И. Лагуткина

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ЗНАЧЕНИИ СЕРОВОДОРОДА В ФОРМИРОВАНИИ ВОЗРАСТЗАВИСИМОЙ ПАТОЛОГИИ

Екатерина Валерьевна Голубкина – доцент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, доцент, г. Астрахань; **e-mail: neuron-2010@mail.ru.**

Матвей Николаевич Тризно – доцент кафедры нормальной и патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук, г. Астрахань; **e-mail: pakot@yandex.ru.**

Оксана Сергеевна Дюкарева – ассистент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань; **e-mail: oksana.dyukareva2011@yandex.ru.**

Николай Николаевич Тризно – зав. кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, г. Астрахань; **e-mail: triznon@mail.ru.**

Лина Юрьевна Лагуткина – доцент кафедры аквакультуры и рыболовства, Астраханский государственный технический университет, кандидат биологических наук, г. Астрахань; **e-mail: lagutkina_lina@mail.ru.**

Продолжительность человеческой жизни за прошедшие десятилетия значительно возросла, однако, это привело к росту частоты возрастзависимой дезадаптации, что стимулирует развитие хронических заболеваний. В последнее время появляются данные, связывающие ассоциированную с возрастом патологию с формированием сенесцентных клеток (СК). «Замораживание» клеточного цикла с парадоксальным сохранением метаболической активности позволяет СК видоизменять не только свой фенотип, но и фенотип соседних клеток, способствуя распространению специфического спектра биологически активных молекул – senescence-associated secretory phenotype, SASP. С целью коррекции формирующегося сенесцентного фенотипа исследователями всего мира прогнозируется регуляция эндогенного производства сероводорода (H_2S) – газообразной молекулы, недавно причисленной к газотрансммитерам. Однако не все учёные разделяют мнение, что данные исследования всецело отражают физиологические условия метаболизма H_2S in vivo.

Ключевые слова: старение клеток; возрастзависимая патология; сенесцентные клетки; сероводород; сенесцентный фенотип; антиоксидант; сульфидрация; газотрансммитер.

Исследования различных возрастных групп людей и экспериментальных моделей животных привели к мысли о наличии общих механизмов регуляции процессов старения и продолжительности жизни [34; 40]. В процессе жизнедеятельности разнообразные внешние и внутренние патологические воздействия могут способствовать остановке жизненного клеточного цикла, но без последующей элиминации повреждённых клеток. Более того, остановке цикла может сопутствовать своеобразная трансформация метаболизма и секреция специфического набора веществ – senescence-associated secretory phenotype (SASP) [8; 12; 42].

До недавнего времени эндогенный газообразный сероводород (H_2S) не представлял такого научного интереса, как сегодня, т.к. не считался физиологически значимым. Однако всё больше появляется работ, свидетельствующих о его положительном влиянии на функции организма, включая корригирующее воздействие на нарушения, ассоциированные с возрастом [28; 35; 52]. Сегодня выявляется параллель между снижением внутренней выработки (H_2S) у людей в возрасте от пятидесяти до восьмидесяти лет и формированием возрастной патологии. Отличительные признаки старения, характеризующие сенесцентный фенотип, в преобладающем большинстве случаев устраняются при восполнении дефицита эндогенного H_2S [23; 50; 56].

Тем не менее, остаётся достаточно много неоднозначных и разрозненных

особенностей метаболизма H_2S в возрастном аспекте [6; 12; 41].

В данном обзоре мы обсуждаем роль эндогенно продуцируемой сигнальной молекулы H_2S в процессе формирования сенесцентного фенотипа и предлагаем обобщённую схему имеющихся на сегодняшний день сведений (см. рисунок).

Производство H_2S в организме

Лет 10–15 назад H_2S рассматривался преимущественно как токсичный газ. Аварийные ситуации на предприятиях по добыче и переработке природного сероводородсодержащего газа показывали негативные последствия воздействия H_2S на организм, проявляющиеся коллапсом, потерей сознания и дыхательным параличом вплоть до смертельного исхода. Между тем, исследования последних лет говорят о физиологическом значении H_2S , синтезированного в организме млекопитающих. Весомую роль данная молекула имеет в процессах пролиферации клеток, кардиозащиты, вазомоторики и гемодинамики [30; 48; 53].

Способность растворяться как в водной, так и в липидной среде позволяет H_2S проникать через биологические мембраны без молекул-переносчиков. В данном обзоре мы будем говорить о сероводороде, используя собирательное понятие, включающее и гидросульфид-анион (HS^-), и протон водорода (H^+), т.к. около 80% этой слабой кислоты в кровотоке и тканях диссоциирует на данные формы. Эндогенно H_2S вырабатывается большинством клеток организма млекопитающих фер-

ментативным и неферментативным путями. Роль неферментативного пути с участием серы и полисульфидов невелика. Активироваться данный путь может окислительным стрессом или гипергликемией, например.

Куда более существенную роль в производстве H_2S играет ферментативный путь, который зависит от цистатионгамма-лиазы (CSE) и цистатион-бетта-синтазы (CBS) и s-меркаптопируват-сульфуртрансферазы (SMST). В физиологических условиях CSE и CBS находятся в цитоплазме и в стрессовой ситуации транслоцируются в митохондрии. Фермент SMST, наоборот, в основном локализован в митохондриях. Основными предшественниками данного пути являются серосодержащие аминокислоты, такие, как метионин и цистеин.

Ферменты CSE и CBS в значительном количестве вырабатываются в печени, почках, мозге, фибробластах кожи и лимфоцитах крови. В ходе превращения метионина в гомоцистеин CBS необходим для преобразования цистатионина в гомоцистеин. В последующем, CSE преобразует цистатионин в L-цистеин – ключевой субстрат для H_2S . Непосредственно из гомоцистеина H_2S может генерироваться с помощью CSE. Метаболизм H_2S также осуществляется и в ходе реакции метилирования в цитозоле, и – окисления в митохондриях. В результате подобных реакций H_2S выделяется в виде сульфата и тиосульфата [22; 38; 60; 62].

Неоднозначной является возможность образования H_2S также посредством диеты. Ограничение калорийности потребляемых продуктов питания способствует увеличению экспрессии мРНК белка CSE в эндотелиальных и гладкомышечных клетках аорты. Дело в том, что белок CSE в эндотелии является основным субстратом для производства H_2S , но диета увеличивает экспрессию мРНК другого, менее значимого здесь субстратного белка – CBS. Несмотря на это, роста уровня белка CBS не происходит. Учитывая, что экспрессия мРНК необязательно приводит к синтезу белка, наблюдаем пример естественной резистентности организма, когда

не всякое «улучшение» целесообразно [16; 20; 21; 32; 39].

Кроме того, в рамках взаимодействия «организм – хозяин» осуществляется, своего рода, экзогенный способ производства H_2S – бактериальной флорой ротовой полости и кишечника. Вследствие метаболической активности микробиоты в качестве конечного акцептора электронов используется сульфат, синтезируемый в стенке кишечника и поступающий алиментарным путём. В случае избыточного производства срабатывает детоксикационный механизм. Однако избыточное производство H_2S способно провоцировать хроническое воспаление и, возможно, канцерогенный процесс. Нарушение детоксикационного механизма может происходить на этапе катаболизма H_2S до тиосульфата и сульфата. Последний, кстати, может секретироваться и вновь использоваться организмом при необходимости. В условиях эксперимента эндогенный H_2S стимулируется путём экзогенных источников-доноров, таких, как например, сульфатно-натриевых солей, тиосульфата, аналогов цистеина и других [5; 45].

Реализация значения сероводорода в процессе клеточного дыхания

Основным процессом, происходящим в клетках с целью производства энергии, является окислительное фосфорилирование (далее – ОФ). В случаях его неэффективности, образуются продукты ОФ – эндогенные активные формы кислорода (АФК). Последние приводят к окислительному стрессу, влияющему на митохондриальный метаболизм [14]. Первыми реагируют клетки нервной системы, погибающие в результате перекисного окисления липидов и белков, мутаций митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и нарушений регуляции митохондриальных комплексов II и IV. Данные нарушения клинически проявляются нейродегенеративными заболеваниями. Однако, H_2S , действуя через калиевый (Катр/ K^+) и кальциевый (Ca^{2+}) ионные каналы, увеличивает уровень глутатиона (GSH), глутатионпероксидазы (GSH-px) и супероксиддисмутазы (SOD), нейтрализуя вызванное перекисью водорода (H_2O_2)

окислительное повреждение митохондрий [48].

Так, в случае острого токсического повреждения печени паракуватом (англ. Paraquat), внутрибрюшные инъекции NaHS (донора H₂S) повышают соотношение GSH/GSSG, наряду с увеличением содержания таких антиоксидантных ферментов, как SOD и GSH-Px. Помимо антиоксидантного, развивается противовоспалительный эффект на фоне снижения экскреции интерлейкина-1β [27].

В то же время азрогенное воздействие высококонцентрированного H₂S у цыплят подавляет экспрессию генов, связанных с антиоксидантным путём PI3-kinase/Akt/TOR, увеличивая экспрессию генов, стимулирующих аутофагию (Beclin 1, ATG 5 и соотношение LC3-II/LC3-I). Более того, в печени усугубляются прооксидантные процессы, особенно на фоне введения липополисахарида [18].

Значительный дозозависимый эффект H₂S прослеживается при экспонировании гепатоцитов линии LO₂ с донором сульфидов Na₂S. При низких концентрациях (0,01-0,08 мМ/л) активность SOD и GSH-Px увеличивается, а при высоких (0,08-1,0 мМ/л) – уменьшается. Цитотоксические последствия высоких концентраций сульфидных групп сопровождаются ростом уровня гидроксильного радикала [43].

Негативным последствием чрезмерной экспрессии CBS также является подавление митохондриального транспорта электронов в фибробластах при сопутствующей наследственной патологии, например, при синдроме Дауна. Увеличение содержания CBS в данном случае наблюдается как в цитозоле, так и в митохондриях, с последующим тоническим подавлением IV комплекса дыхательной цепи, снижением генерации АТФ и скорости клеточной пролиферации [37].

Таким образом, одним из возможных механизмов реализации физиологического действия H₂S является посттрансляционная модификация белков. Пожалуй, наиболее изученными в различных возрастных группах остаются модификации окислительные (с участием АФК) и химические (процессы S-сульфидрации) (см.

рисунок).

Анти- и прооксидантное воздействие H₂S во взаимосвязи с возрастной патологией

Одной из систем, в которой с возрастом формируются патологические изменения, является сердечно-сосудистая. Причём, часто вслед за дисфункциональными нарушениями васкулярного эндотелия следуют дизрегуляторные изменения реологических свойств крови и системы гемостаза, ведущие к росту смертности от тромбозов и геморрагий.

Способность H₂S оптимизировать состояние кардиомиоцитов показана на модели гипертрофии миокарда, индуцированной ангиотензином II. Внутрибрюшные инъекции новорожденным крысам сульфидного донора NaHS восстанавливают дисфункцию, потенциал проницаемости клеточных мембран и ультраструктуру митохондрий. На фоне инъекций NaHS происходит активация промотора с последующей экспрессией SIRT3 – представителя семейства сиртуинов SIRT 1-7 (Sirtuins) [29].

К слову, недавно открытым свойством деацетилаз SIRT является их влияние на старение и возрастную патологию. Зависящие от никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺), данные белки активируют нижестоящие мишени, облегчая конденсацию, делая хроматин более доступным для транскрипции «молчащих» генов [15]. Несмотря на ингибирование экспрессии протеинов, отвечающих за адекватную функцию митохондрий (Dynamin-1-like и Mitochondrial fission 1), эндогенный H₂S улучшает ультраструктуру митохондрий по Forkheadboxprotein O₃ (SIRT3-FOXO3) – пути [29].

Посредством регуляции активности белков семейства SIRTs и контроля соотношения окисленного никотинамида (NAD⁺) к восстановленному (NADH), H₂S способствует экспрессии генов, кодирующих синтез антиоксидантов. Таким, например, путём образуется SOD в тканях сердца мышей линии db/db. Регуляция по NAD⁺/-SIRT3 – пути приводит к последующему снижению ацетилирования митохондриальных дыхательных ферментов.

Замечено, что с возрастом указанные изменения на уровне сосудистой стенки отрицательно коррелируют с содержанием H_2S в тканях аорты. Таким образом, нивелируя последствия клеточного стресса, H_2S устраняет одну из основных детерминант клеточного старения (см. рисунок). Взаимодействуя с представителями SIRT6, транскрипционным фактором Forkhead-BoxProteinO1 (FOXO1) и аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназой (АМРК), H_2S участвует в регуляции клеточного цикла и, в частности, корректной смене G1/S фаз (АМРК) [3; 46]. Среди клеток тканей, обладающих активной пролиферативной способностью выделяются эндотелиоциты. Ключевым медиатором проангиогенных сигналов является секретируемый миоцитами SIRT1. Например, у пожилых мышей предшественники $НАД^+$ (например, бустер никотинамидмононуклеотид – NMN) по SIRT1-зависимому механизму способствуют капиллярному росту на фоне увеличения уровня H_2S [13].

Аналогичным образом на уровне альвеолоцитов сульфидный донор NaHS снижает признаки клеточного старения, митохондриальной дисфункции и апоптоза, сформировавшиеся вследствие такого экзогенного токсиканта, как сигаретный дым [17].

Таким образом, в то время, как ингибиторы SIRT (например, $НАД^+$) индуцируют развитие старческого фенотипа, накопление β -галактозидазы и экспрессию очагов гетерохроматина, доноры H_2S , корректируют данные нарушения посредством активации экспрессии м-РНК белков SIRT1 [54].

Помимо влияния на молекулярные сигнальные пути, известно, что H_2S способен активировать другой газотрансмиттер – оксид азота (NO), приводя к взаимному усилению физиологических эффектов. К примеру, в эксперименте с культивацией клеток пупочной вены человека Huvес и гидросульфатом Na, результатом подобного взаимодействия является формирование выраженного антитромботического действия [45]. В данном случае уровень внутрисосудистого NO возрастает за счёт

активации синтеза эндотелиальной NO-синтазы (eNOs). По-видимому, эндогенный H_2S взаимодействует и с другой формой фермента – нейрональной (nNOS) [1]. Так, на модели кислородно-глюкозной депривации показано, что синтезированный H_2S на основе предшественника NaHS ингибирует чрезмерную активность nNOs, NO и АМРК, контролирующих энергетический баланс клетки [59].

Физиологические эффекты H_2S не имеют накопительного эффекта, по крайней мере, *in vitro*. Воздействие на клетки Huvес донором H_2S – GYY4137 (GYY) показало, что антитромбогенные эффекты отсутствуют уже спустя сутки после однократного воздействия молекулами GYY. Подтверждением этому факту служила выработка эндотелиоцитами и фактора Виллебранда, и E-селектина в ответ на повреждающие стимулы, наносимые клеткам в эксперименте [16; 55].

В то же время, дозозависимое воздействие донором H_2S – GYY на аналогичные клетки Huvес *in vitro* даёт возможность увидеть токсические эффекты газотрансмиттера. Например, с увеличением концентрации H_2S отмечается нарушение миграции клеток эндотелия. И, несмотря на то, что относительно низкие концентрации сульфидов снижают уровень экспрессии E-селектина и молекул межклеточной адгезии 1-го типа (Intracellular adhesion molecule – 1, ICAM – 1), в то же время, неизменным остаётся содержание васкулярных молекул клеточной адгезии (Vascular cell adhesion molecule 1, VCAM) [16].

Помимо сосудистой патологии возрастной аспект имеет немаловажное значение при формировании эндокринопатий таких, как, например, сахарный диабет II типа. В условиях гипергликемии снижается экспрессия белка CSE, который за счёт ингибирования ДНК-метилтрансферазы 1 поддерживает на необходимом уровне потенциального биомаркера диабета II типа – микроРНК (mir-126-3p). При снижении уровня регуляторного miR-126-3p на фоне гипергликемии наблюдается нарушение клеточной миграции и экспрессии CSE, ведущее к сосудистым осложнениям и

снижению регенеративных способностей клеток у лиц с данной патологией [57].

В продолжение разговора о патофизиологических механизмах, лежащих в основе повреждения сосудов на фоне гипергликемии, стоит упомянуть и о цитопротективной роли H_2S , показанной на модели воздействия его агониста YP740 на эндотелиоциты. В условиях гипергликемически индуцированного апоптоза клеток Nuvex метаболиты H_2S способны понижать уровень белков каспазы 3, Вах и Bcl-2, а также подавлять содержание провоспалительных цитокинов. Однако наблюдаемые антиапоптотические эффекты нейтрализуются ингибитором сигнального пути PI3-kinase/Akt/eNOs [26].

Таким образом, по мере увеличения количества исследований возрастзависимых форм патологий, связанных с преждевременным старением, мы наблюдаем крайне разнообразный нетканеспецифичный дозозависимый эффект H_2S .

Сульфгидрация

Наряду с возможностями H_2S участвовать в окислительных модификациях был открыт его потенциал к химической реорганизации белковых молекул. Речь идёт о процессах S-сульфгидрации (сульфгидрация), основным принципом которых является H_2S -опосредованное окисление цистеина (Cys-SOH) до персульфидов (Cys-SSH). Во время реакции атом серы (S) атакует связь «S-N» тиоловой группы, превращая её в связь «S-S-N» – гидроперсульфид. Цистеин за счёт дополнительного атома серы меняет пространственную структуру молекулы, которая становится более доступной для других химических реакций, увеличивая химическую активность. Дело в том, что гидроперсульфиды обладают меньшей энергией диссоциации связи, чем тиолы: 70 ккал/моль против 92 ккал/моль, что позволяет им быть более активными донорами ионов водорода и проявлять кислотные свойства. Соответственно, и радикальные группы RSS^{\cdot} более стабильные, чем RS^{\cdot} . По схожему принципу: реакцией s-нитрозилирования, взаимодействует с белком и молекула оксида азота (NO), но преобразует одну из ста молекул цистеина,

в то время как реакция с участием H_2S модифицирует от десяти до двадцати из каждой сотни [11; 61].

Характерной особенностью персульфидов является высокая реакционная активность по отношению к кислородным радикалам. Очевидно, что сульфгидрация представляет собой защитный механизм в условиях окислительного стресса. Открытие этого процесса также указывает на то, что здоровому старению содействует окислительно-восстановительная пластичность, а Cys-SSH может быть ключевым фактором в этой цепи.

Основным источником внутриклеточных АФК является потеря митохондриальной дыхательной цепью электронов и протонов. Свободные радикальные группы, например H_2O_2 , усиливают взаимодействие адапторных белков PKCB11 (Proteinkinase C betatype) и p66 Shc в серине-36 (Ser-36), способствуя его фосфорилированию. Донор H_2S – NaHS тормозит описанные процессы посредством сульфгидрации цистеина-59 (Cys-59), находящегося в том же домене, что и Ser-36. Молекулы H_2S взаимодействуют не с ключевым белком PKCB11, а с p66Shc, диссоциируя его с белком фосфатазы 2, что препятствует его ядерной транслокации [58]. Положительным следствием описанного процесса является уменьшение количества митохондриальных АФК и свободный выход *цитохромас* из дыхательной электрон-транспортной цепи (см. рисунок).

Было замечено, что у мышей с генетически обусловленным дефицитом белка CSE увеличена экспрессия белков p53 и p21, стимулирующих формирование признаков клеточного старения. Дефицит CSE может быть связан со снижением уровня внутриклеточного глутатиона (трипептид L-γ-глутамил- L-цистеинилглицин, GSH). На фоне роста GSH, например, при инкубации клеток мышей с NaHS, снижаются возрастные нарушения посредством сульфгидрации белка Keap1 (kelch-подобного ECH ассоциированного белка 1) в цистеине-151 (Cys-151). В нормальных условиях Keap1 находится в цитозоле клеток в связанном состоянии с

белком Nrf2 – важным регулятором антиоксидантных реакций [31]. Сульфгидрация протеина Keap1 индуцирует диссоциацию Nrf2 от Keap1 и транслокацию его в ядро, стимулируя экспрессию мРНК генов глутамат-цистеин-лигазы и глутатионредуктазы. Таким образом, осуществляется транскрипция генов, ответственных за содержание глутатиона. В ответ на окислительный стресс уровень Nrf2 возрастает и активируется редокс-чувствительная внутриклеточная сигнальная система Keap1/Nrf2. На примере анализа механизма защиты H₂S от воздействия параквата показано, что H₂S стимулирует антиоксиданты, управляемые Nrf2, лишь частично. Наряду с Keap-1, H₂S сульфгидратирует и SIRT3, регулируемый белками семейства изоцитратдегидрогеназ (IDH). Отчасти, сульфиды стимулируют антиоксидантные ферменты, контролируемые Nrf2, отчасти – регулируют передачу сигналов по пути SIRT3/IDH2 [27].

С возрастом, среди факторов, усугубляющих функцию сердечно-сосудистой системы, выделяется чрезмерная пролиферация гладкомышечных клеток сосудов. Сульфидный донор NaHS способен уменьшить выраженность пролиферативной процессов. Так, с помощью клеток линии A7r5, стимулированных эндотелином-1, зарегистрировано снижение гиперпролиферации посредством сульфгидратирования протеина FOXO1 в цистеине (Cys 457). Причём, происходит предотвращение его фосфорилирования в серине (Ser 256). Кроме того, на фоне применения NaHS осуществляется адекватный контроль клеточного цикла и дифференцировки, что немаловажно для реакции восстановления повреждённой ДНК клеток. Реакция сульфгидрации фермента MEK-1 (участника митоген-активируемого протеинкиназного пути) в цистеине (Cys-341) приводит к активации поли(ADP-рибозы) полимеразы (PARP-1), которая в присутствии H₂S рекрутирует ДНК-лигазу в места повреждения ДНК, предупреждая развитие признаков старения [49].

Исследования с помощью доноров не совсем корректно отображают физиоло-

гические особенности H₂S эндогенного ввиду того, что внеклеточная концентрация общего H₂S (сумма H₂S, HS⁻, S₂⁻), создаваемая донорами, существенно выше его нормального уровня в плазме (менее 100 нмоль/г ткани) – 50–160 мкмоль/л.

На этом фоне информативны исследования с помощью диеты, которые позволяют вырабатываться эндогенному H₂S естественным образом [16; 20]. Реализация преимуществ низкокалорийного питания осуществляется за счёт поддержания баланса NAD⁺/SIRT1 (см. рисунок). Положительное воздействие диеты также основано на ослаблении окислительного повреждения белков CSE и CBS (эндогенных источников H₂S), что оптимизирует физиологические показатели состояния ряда систем, особенно: сердечно-сосудистой, эндокринной и дыхательной [21; 32].

Маловероятно, что защитные свойства H₂S в процессе старения клеток основаны только на антиоксидантных свойствах. Генерация H₂S в естественных условиях организма, в отличие от условий экспериментальных (посредством доноров H₂S), происходит гораздо медленнее и в таких минимальных количествах, которых недостаточно для прямого антиоксидантного ответа.

Сенесценция

В последнее время появляются данные, связывающие ассоциированную с возрастом патологию и формирование сенесцентных клеток (далее – СК). Торможение клеточного цикла в фазе G1-S с парадоксальным сохранением метаболической активности позволяет СК видоизменять не только свой фенотип, но и соседних клеток, способствуя трансформации метаболизма и секреции специфического набора веществ, – senescence-associated secretory phenotype, SASP. В составе SASP определяют интерлейкины – *Il1*, *Il1b*, *Il6*, хемокины – *Il8*, матриксные металлопротеиназы, а также факторы роста – эпидермальный (EGF), эндотелиальный (VEGF) и фактор роста гепатоцитов (HGF), которые играют роль в воспалительном ответе, моделировании внеклеточного матрикса и поддержании в сенесцентно модифицированном состоянии клеток. Подобный спе-

цифический секрет «заражает» аналогичными изменениями соседние клетки паракринным путём. В случае затяжного течения процесса развивается инфламэджинг (от англ. «Inflamaging» = «inflammation», «воспаление» + «age», «возраст»), способствующий истощению пула стволовых клеток и нарушению тканевого гомеостаза [7; 19]. Несмотря на провоспалительный характер секретлируемых факторов и вовлечение иммунных клеток, элиминации повреждённых клеток не происходит.

В эмбриональном периоде описываемый дисбаланс тканевого гомеостаза содействует процессу рубцевания и даже может защищать от опухолеобразования, но, по мере накопления СК, способствуют канцерогенезу и возрастной патологии [8; 19].

Усилия исследователей направлены на поиск механизмов, лежащих в основе формирования СК, их роли в возникновении возрастзависимых нарушений. Так, например, атеросклероз характеризуется потерей эластичности артериальной стенкой и отложением атероматозных бляшек в просвет сосудов. В данной патологии СК играют амбивалентную роль, индуцируя, с одной стороны, остановку пролиферации инфильтрированных моноцитов и макрофагов, снижая развитие бляшек, но с другой – способствуют их разрыву. Фенотип SASP также ответственен за гомеостатический дисбаланс в суставах при остеоартрите, снижении плотности костной ткани, при остеопорозе, нейровоспалении, при некоторых нейродегенеративных заболеваниях (болезни Альцгеймера и Паркинсона), способствует развитию сахарного диабета II типа, ожирения и некоторых форм идиопатического лёгочного фиброза [2; 10; 36].

По сути, СК – это больше, чем антипролиферативная программа. Метаболическая трансформация СК повышает их устойчивость к апоптотическим сигналам повышением активности лизосомального фермента *b*-галактозидазы. В инициальной стадии, которая характеризуется выходом из клеточного цикла, наблюдается активация протеинов – p53, P16INK4a и pRB. Затем, на ранней стадии возникают

цитоморфологические изменения – уплотнение, вакуоляризация цитоплазмы, увеличение размера ядра. Усугубляет ситуацию свойственное СК повреждение хроматина на уровне ядерной пластинки, которые проявляются возникновением очагов гетерохроматина [6; 7].

В сущности, остановка клеточного цикла – это ключевая характеристика, позволяющая идентифицировать все типы СК, но она не может считаться биологическим маркером. Для идентификации СК используют комбинацию индикаторов, например, состоящую из показателя активности *b*-галактозилазы, визуализации модифицированного хроматина, измерения уровня экспрессии генов, кодирующих протеины SASP и т.д. При незавершённом или дефектном процессе продвижения репликативной вилки ДНК торможение самоудвоения возможно и без формирования СК. Для сенесцентного типа остановки клеточного деления характерна способность к реэкспрессии генов, необходимых для пролиферации в присутствии промитогенов [8; 9].

На фоне ассоциированной с возрастом патологии появляется необходимость в разработке новых стратегий для улучшения здоровья человека. Идентификация внутренних путей и биомаркеров, лежащих в основе процесса старения является обязательным условием для достижения этой цели [4]. Особый терапевтический подход может помочь использовать положительные аспекты СК в обход негативным. Описанные нарушения устраняются сенолитиками, такими, как руксолитиниб, ганцикловир и UBX0101.

И устойчивая репликативная остановка, и другие характерные элементы СК, включая SASP, не развиваются одновременно и однотипно в разных видах тканей организма. Существует разнородная фенотипическая гетерогенность в зависимости от провоцирующего стимула и от исходного гомеостатического фона, который зависит, в том числе, и от функционирования газотрансмиттеров. Перспективным направлением является изучение воздействия эндогенного H₂S на процессы, связанные со старением. Показано, что H₂S

снижает сенесцентную нагрузку в эндотелиальных клетках, эпителиальных клетках почек, кортикальных нейронах *in vitro* и *in vivo*, а также в клетках миокарда [8; 12].

Известно, что старение связано с ингибированием mTOR – комплекса 1 (mTORC1) – сигнального пути mammalian target of rapamycin, названного в честь антигрибкового макролида рапамицина, для которого он является мишенью. По мере накопления факторов, способствующих клеточному старению, данный путь, служащий для регуляции гомеостаза и биогенеза митохондрий клеток, ингибируется. Особенно слабо защищёнными в этом отношении являются клетки нервной системы, ответственные за регуляцию сложных форм поведения, смену циркадных ритмов и сон. Способность эндогенного H₂S влиять на белковосинтетическую ёмкость клетки (элонгацию мРНК) связана с активацией ключевого фермента – phosphoinositide-dependent kinase-1 (Akt), который по сигнальному пути PI3-kinase/Akt/mTOR приводит к стимуляции mTORC1, фосфорилируя один из двух субстратов: или PRAS40, или α1-субъединицу 5'-аденозин монофосфат-активируемую протеинкиназу, AMPK [25].

Введение NaHS способно устранить последствия распространения SASP – инактивацию ингибитора p21-циклинзависимой киназы и снижение выраженности фибротических разрастаний в старческой почке. В данном случае увеличивается содержание метаболитов митохондриального цикла, что свидетельствует об анаплерозе и усилении утилизации митохондриального субстрата. Усиление окисления углерода в митохондриях улучшает адаптацию к различного рода стрессу в процессе старения и поддерживает уровень АТФ и окислительно-восстановительных процессов достаточным для обеспечения пролиферации клеток [33; 50].

Эффект воздействия NaHS в низкой концентрации (до 1 мкМ) выражается в виде защиты транскрипции hTERT, функциональной единицы теломеразы, зависимым от SIRT1 способом [41]. Увеличение экспрессии hTERT происходит в соответ-

ствии с одним из значимых механизмов старения, связанным с NAD⁺-зависимой деацетилазой SIRT1 (и с его нисходящей мишенью FOXO3a) и NAMPT (никотинамидфосфорибозилтрансферазой) – опосредованного системного биосинтеза NAD⁺. Дисульфидные молекулы регулируют экспрессию NAMPT и SIRT1 дозозависимо и увеличивают соотношение NAD⁺/NADH, играя весомую роль в цикле Кребса и росте клеточного пула АТФ. Активация экспрессии теломеразы способствует росту продолжительности жизни фибробластов в культуре.

О способности H₂S к отсрочке потери пролиферативной способности клеток без риска мутагенеза говорят и другие исследования. Некоторые учёные предполагают, что к развитию сенесцентного фенотипа, помимо ослабления клеточных реакций на стресс, приводит дисрегуляция экспрессии генов. Например, при ограничении поступления в организм метионина и лечения рапамицином доноры H₂S могут влиять на факторы сплайсинга [33].

В других исследованиях при сравнении эффектов митохондриально нацеленных (таргетированных) и нецелевых доноров H₂S было обнаружено, что в принципе, и те, и другие снижают почти наполовину нагрузку на стареющие первичные эндотелиоциты [42; 44; 51]. Нацеленные (AP3, AP123, RT01) и ненацеленные на митохондрии (GYY4137) молекулы дифференцированно влияют на экспрессию факторов сплайсинга, активируя ген регулятора теломеразы hnRNPD и ключевой в данной реакции ген SRSF₂. Несмотря на увеличение уровня интерлейкина8 почти на четверть, пролиферация в культуре в целом не восстанавливается. Конечно, эндотелиальные клетки характеризуются структурной и функциональной неоднородностью, их форма и организация варьируются в зависимости от локализации и типа сосуда. Поэтому отсутствие возобновления пролиферации не является отрицательным результатом, т.к. эти клетки в старческом возрасте имеют значительную мутационную нагрузку. Также не изменяются длина теломер, индекс апоптоза и реакция повреждения ДНК [24]. В то же

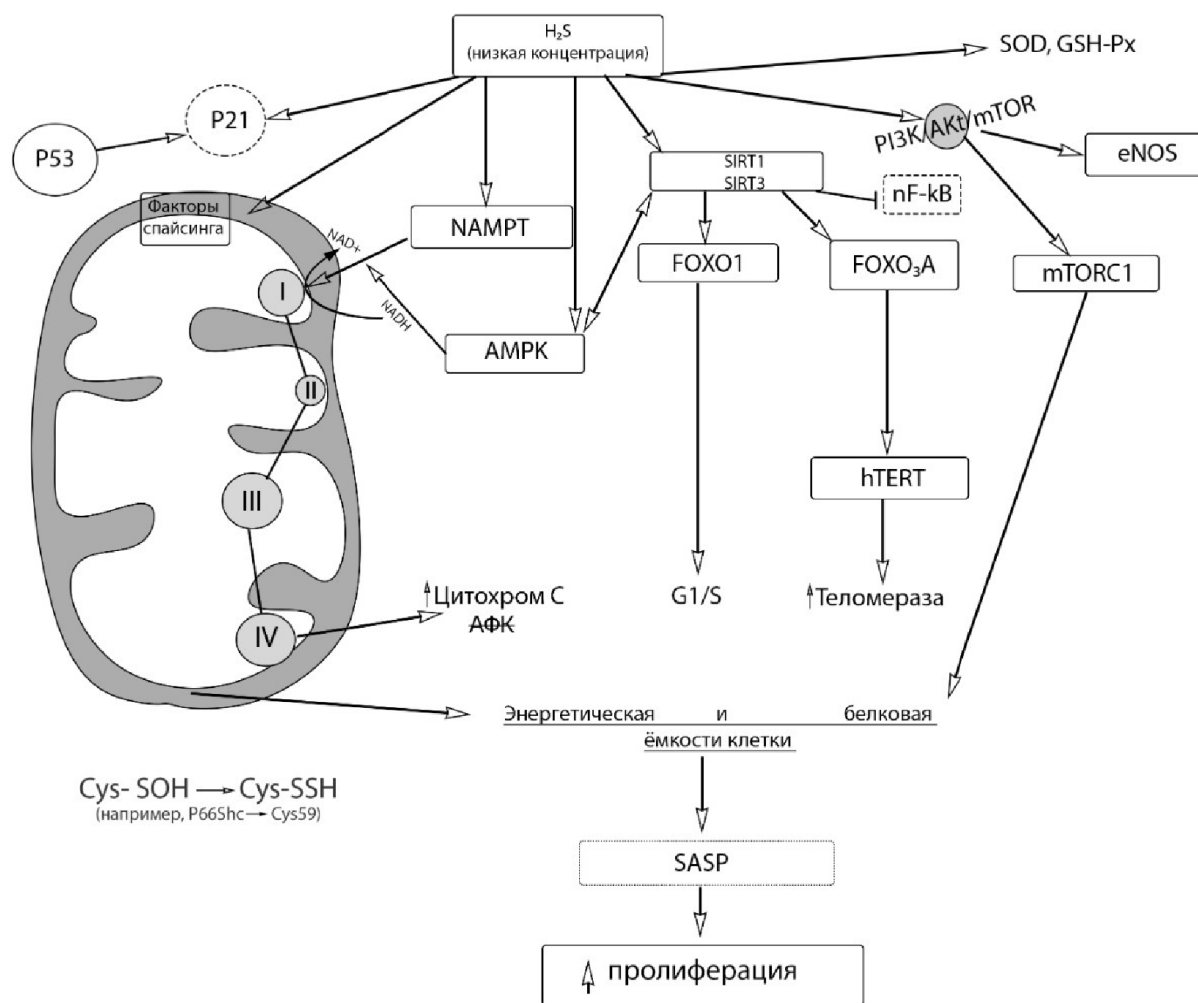


Схема физиологических эффектов эндогенного H_2S в концентрации не более 0,08 мМ/л (Активацию мишеней молекулой H_2S обозначает сплошная линия рамки, а ингибирование – пунктирная)

время, выведение линий животных с дефицитом вышеназванных генов лишает их клетки чувствительности к H_2S и на 25% ускоряет формирование признаков старения в клетках. Колебание уровня содержания маркёров повреждения подоцитов (десмина и синаптоподина) на фоне применения H_2S говорит о его способности восстанавливать целостность подоцитов и эндотелиальных клубочковых клеток. Таким образом, молекулы H_2S имеют потенциал в качестве медиаторов экспрессии факторов сплайсинга, влияющих на фенотип старения [9; 47].

При обобщении результатов проведённых исследований, создаётся впечатление, что H_2S оказывает сеностатический, а не сенолитический или пролиферативный эффект в преобладающей доле стареющих клеток культуры ткани.

Несмотря на положительные эффекты

воздействия молекулярных соединений, стимулирующих эндогенную выработку H_2S , экстраполировать результаты исследований с животных моделей на человека пока сложно. Например, доказательства секреции H_2S сердечно-сосудистой системой имеются только у животных, которые не подвержены аналогичной сердечно-сосудистой патологии, что и люди [12; 13; 19]. К примеру, у крыс в естественных условиях нет предрасположенности к формированию прогрессирующих внутрисосудистых атеросклеротических бляшек, которые бы приводили к осложнениям с возрастом. Сигнальные пути, активируемые H_2S , проявляют дозозависимый эффект, а применяемые в экспериментах доноры H_2S , стимулируют его выработку в количестве, превышающем на порядки физиологический уровень. Популяции стареющих клеток в культуре неоднородны и

состоят из клеток разных подтипов. Паракринная передача эффектов SASP *in vivo* не располагает к получению идентичного эффекта на культуре клеток. Поэтому в результате анализируются усреднённые значения, а не абсолютные в динамике.

Таким образом, изучение воздействия H₂S на формирование возрастной патологии и роль сенесцентного фенотипа в данном аспекте имеют многообещающий характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Andreadou I. [et al.]*. The role of gasotransmitters NO, H₂S and CO in myocardial ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning // *Br J Pharmacol*. 2015. Vol. 172. P. 1587–606.

2. *Angelova D.M., Brown D.R.* Microglia and the aging brain: are senescent microglia the key to neurodegeneration? // *J Neurochem*. 2019. Vol. 151. № 6. P. 676–688.

3. *Arumugam T.V., Kennedy B.K.* H₂S to Mitigate Vascular Aging: A SIRT1 Connection // *Cell*. 2018. Vol. 173. P. 8–10.

4. *Baar M.P., Brandt R.M., Putavet D.A. [et al.]*. Targeted apoptosis of senescent cells restores tissue homeostasis in response to chemotoxicity and aging // *Cell*. 2017. Vol. 169. № 1. P. 132–147 e116.

5. *Blachier F., Beaumont M., Kim E.* Cysteine-derived hydrogen sulfide and gut health: a matter of endogenous or bacterial origin // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019. Vol. 22. № 1. P. 68–75.

6. *Calcinotto A., Kohli J., Zagato E. [et al.]*. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury // *Physiol Rev*. 2019. Vol. 99. № 2. P. 1047–1078.

7. *Casella G., Munk R., Kim K.M. [et al.]*. Transcriptome signature of cellular senescence // *Nucleic Acids Res*. 2019. Vol. 47. № 14. P. 7294–7305.

8. *Childs B.G., Li H., van Deursen J.M.* Senescent cells: a therapeutic target for cardiovascular disease // *J Clin Invest*. 2018. Vol. 128. № 4. P. 1217–1228.

9. *Faragher R.G., McArdle A., Willows A., Ostler E.L.* Senescence in the aging process // *F1000 Res*. 2017. Vol. 6. P. 1219.

10. *Farr J.N., Khosla S.* Cellular senes-

cence in bone // *Bone*. 2019. Vol. 121. P. 121–133.

11. *Feliers D., Lee H.J., Kasinath B.S.* Hydrogen sulfide in renal physiology and disease // *Antioxid Redox Signal*. 2016. Vol. 25. № 13. P. 720–731.

12. *Frasca D.* Senescent B cells in aging and age-related diseases: Their role in the regulation of antibody responses // *Exp Gerontol*. 2018. Vol. 107. P. 55–58.

13. *Das A., Huang G.X., Bonkowski M.S. [et al.]*. Impairment of an Endothelial NAD⁺-H₂S Signaling Network Is a Reversible Cause of Vascular Aging // *Cell*. 2018. Vol. 173. № 1. P. 74–89.e20.

14. *Go Y.M., Jones D.P.* Redox theory of aging: implications for health and disease // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2017. Vol. 131. P. 1669–1688.

15. *Grabowska W., Sikora E., Zmijewska B.* Sirtuins, a promising target in slowing down the ageing process // *Biogerontology*. 2017. Vol. 18. P. 447–476.

16. *Grambow E., Klee G., Xie W. [et al.]*. Hydrogen sulfide reduces the activity of human endothelial cells // *Clin Hemorheol Microcirc*. 2020. Vol. 76. № 4. P. 513–523.

17. *Guan R., Cai Z., Wang J. [et al.]*. Hydrogen sulfide attenuates mitochondrial dysfunction-induced cellular senescence and apoptosis in alveolar epithelial cells by upregulating sirtuin 1 // *Aging (Albany NY)*. 2019. Vol. 11. № 24. P. 11844–11864.

18. *Guo J.M., Xing H.J., Cai J.Z. [et al.]*. H₂S exposure-induced oxidative stress promotes LPS-mediated hepatocyte autophagy through the PI3K/AKT/TOR pathway // *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021. Vol. 209. P. 111801.

19. *Herranz N., Gil J.* Mechanisms and functions of cellular senescence // *J Clin Invest*. 2018. Vol. 128. № 4. P. 1238–1246.

20. *Hine C., James R.* Calorie restriction and methionine restriction in control of endogenous hydrogen sulfide production by the transsulfuration pathway Mitchell // *Exp Gerontol*. 2015. Vol. 68. P. 26–32.

21. *Huang P., Chen S., Wang Y. [et al.]*. Down-regulated CBS/H₂S pathway is involved in high-salt-induced hypertension in Dahl rats // *Nitric Oxide*. 2015. Vol. 46. P. 192–203.

22. Karmin O., Siow Y.L. Metabolic Imbalance of Homocysteine and Hydrogen Sulfide in Kidney Disease // *Curr Med Chem*. 2018. Vol. 25. № 3. P. 367–377.
23. Latorre E., Pilling L.C., Lee B.P. [et al.]. The VEGFA156bisoform is dysregulated in senescent endothelial cells and May be associated with prevalent and incident coronary heart disease // *ClinSci (Lond)*. 2018. Vol. 132. P. 313–25.
24. Latorre E., Torregrossa R., Wood M.E. [et al.]. Harries Mitochondria targeted hydrogen sulfide attenuates endothelial senescence by selective induction of splicing factors HNRNPD and SRSF2 // *Aging*. 2018. Vol. 10 № 7. P. 1666–1681.
25. Lee H.J., Feliers D., Jeffrey L. Barnes [et al.]. Hydrogen sulfide ameliorates aging-associated changes in the kidney // *Kasinth-Gero Science*. 2018. Vol. 40. P. 163–176.
26. Lin F., Yang Y., Wei S. [et al.]. Hydrogen Sulfide Protects Against High Glucose-Induced Human Umbilical Vein Endothelial Cell Injury Through Activating PI3K/Akt/eNOS Pathway // *Drug Des DevelTher*. 2020. Vol. 14. P. 621–633.
27. Liu Z., Wang X., Li L. [et al.]. Hydrogen Sulfide Protects against Paraquat-Induced Acute Liver Injury in Rats by Regulating Oxidative Stress, Mitochondrial Function, and Inflammation // *Oxid Med Cell Longev*. 2020. Vol. 2020. P. 6325378.
28. Majumder S., Ren L., Pushpakumar S., Sen U. Hydrogen sulphide mitigates homocysteine-induced apoptosis and matrix remodelling in mesangial cells through Akt/FOXO1 signalling cascade // *Cell Signal*. 2019. Vol. 61. P. 66–77.
29. Meng G., Liu J., Liu S. [et al.]. Hydrogen sulfide pretreatment improves mitochondrial function in myocardial hypertrophy via a SIRT3-dependent manner // *Br J Pharmacol*. 2018. Vol. 175. № 8. P. 1126–1145.
30. Meng T., Qin W., Liu B. SIRT1 Antagonizes Oxidative Stress in Diabetic Vascular Complication // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 568861.
31. Meng W., Pei Z., Feng Y. [et al.]. Neglected role of hydrogen sulfide in sulfur mustard poisoning: Keap1 S-sulphydration and subsequent Nrf2 pathway activation // *Sci Rep*. 2017. Vol. 7. № 1. P. 9433.
32. Morantte I., Hoxhaj G., Manning B.D. [et al.]. Splicing factor 1 modulates dietary restriction and TORC1 pathway longevity in *C. elegans* // *Nature*. 2017. Vol. 541. P. 102–06.
33. Nacarelli T., Sell C. Targeting metabolism in cellular senescence, a role for intervention // *Mol Cell Endocrinol*. 2017. Vol. 455. P. 83–92.
34. Narayan V., Ly T., Pourkarimi E. [et al.]. Deep proteome analysis identifies age-related processes in *C. elegans* // *Cell Syst*. 2016. Vol. 3. P. 144–159.
35. Olson K.R., Straub K.D. The role of hydrogen sulfide in evolution and the evolution of hydrogen sulfide in metabolism and signaling // *Physiology*. 2016. Vol. 31. P. 60–72.
36. Palmer A.K., Gustafson B., Kirkland J.L., Smith U. Cellular senescence: at the nexus between ageing and diabetes // *Diabetologia*. 2019. Vol. 62. № 10. P. 1835–1841.
37. Panagaki T., Randi E.B., Augsburg F., Szabo C. Overproduction of H₂S, generated by CBS, inhibits mitochondrial Complex IV and suppresses oxidative phosphorylation in Down syndrome // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Vol. 116. № 38. P. 18769–18771.
38. Qi Q.R., Lechuga T.J., Patel B. [et al.]. Enhanced Stromal Cell CBS–H₂S Production Promotes Estrogen–Stimulated Human Endometrial Angiogenesis // *Endocrinology*. 2020. Vol. 161. №11. P. bqaq 176.
39. Redman L.M., Smith S.R., Burton J.H. [et al.]. Metabolic slowing and reduced oxidative damage with sustained caloric restriction support the rate of living and oxidative damage theories of aging // *Cell Metab*. 2018. Vol. 27. P. 805–815.e4.
40. Roncal-Jimenez C.A., Ishimoto T., Lanaspa M.A. [et al.]. Aging-associated renal disease in mice is fructokinase dependent // *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016. Vol. 311. № 4. P. F722–F730.
41. Sanokawa Akakura R., Akakura S., Tabibzadeh S. Replicative Senescence in Human Fibroblasts Is Delayed by Hydrogen Sulfide in a NAMPT/SIRT1 Dependent Manner // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. P. e0164710.
42. Schafer M.J., Haak A.J., Tschumperlin D.J., LeBrasseur N.K. Targeting Senescent

- Cells in Fibrosis: Pathology, Paradox, and Practical Considerations // *Curr Rheumatol Rep*. 2018. Vol. 20. № 1. P. 3.
43. *Shao Y., Chen Z., Wu L.* Oxidative Stress Effects of Soluble Sulfide on Human Hepatocyte Cell Line LO2 // *Int J Environ Res Public Health*. 2019. Vol. 16 № 9. P. 1662.
44. *Shimizu I., Minamino T.* Cellular senescence in cardiac diseases // *J Cardiol*. 2019. Vol. 74. № 4. P. 313–319.
45. *Sokolov A.S., Nekrasov P.V., Shaposhnikov M.V., Moskalev A.A.* Hydrogen sulfide in longevity and pathologies: Inconsistency is malodorous // *Ageing Res Rev*. 2021. Vol. 67. P. 101262.
46. *Sun Y., Teng Z., Sun X. [et al.]*. Exogenous H₂S reduces the acetylation levels of mitochondrial respiratory enzymes via regulating the NAD⁺-SIRT3 pathway in cardiac tissues of db/dbmice // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2019. Vol. 317. P. E284–E297.
47. *Sweetwyne M.T., Pippin J.W., Eng D.G. [et al.]*. The mitochondrial-targeted peptide, SS-31, improves glomerular architecture in mice of advanced age // *Kidney Int*. 2017. Vol. 91. № 5. P. 1126–1145.
48. *Tabassum R., Jeong N.Y.* Potential for therapeutic use of hydrogen sulfide in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases // *Int J Med Sci*. 2019. Vol. 16. № 10. P. 1386–1396.
49. *Tian X., Zhou D., Zhang Y. [et al.]*. Persulfidation of transcription factor FOXO1 at cysteine 457: A novel mechanism by which H₂S inhibits vascular smooth muscle cell proliferation // *J Adv Res*. 2020. Vol. 27. P. 155–164.
50. *Wang R., Yu Z., Sunchu B. [et al.]*. Rapamycin inhibits the secretory phenotype of senescent cells by a Nrf2-independent mechanism // *Aging Cell*. 2017. Vol. 16. № 3. P. 564–574.
51. *Waters A., Torregrossa R., Gero D. [et al.]*. RT01, A Novel Derivative of the Mitochondria targeted Hydrogen Sulfide Donor AP39, Reversed Hyperglycaemia induced Mitochondrial dysfunction in Murine Brain Microvascular Endothelial Cells // *Free Radic Biol Med*. 2017. Vol. 112. P. 157–158.
52. *Weber G.J., Pushpakumar S.B., Sen U.* Hydrogen sulfide alleviates hypertensive kidney dysfunction through an epigenetic mechanism // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017. Vol. 312. № 5. P. H874–H885.
53. *Wen Y.D., Wang H., Zhu Y.Z.* The Drug Developments of Hydrogen Sulfide on Cardiovascular Disease // *Oxid Med Cell Longev*. 2018. Vol. 2018. P. 4010395.
54. *Wu W., Hou C.L., Mu X.P. [et al.]*. H₂S Donor NaHS Changes the Production of Endogenous H₂S and NO in D-Galactose-Induced Accelerated Ageing // *Oxid Med Cell Longev*. 2017. Vol. 2017. P. 5707830.
55. *Xie L., Feng H., Li S. [et al.]*. SIRT3 Mediates the Antioxidant Effect of Hydrogen Sulfide in Endothelial Cells // *Antioxid Redox Signal*. 2016. Vol. 24. P. 329–343.
56. *Xie Z.Z., Shi M.M., Xie L. [et al.]*. Sulfhydration of p66Shc at Cysteine 59 Mediates the Antioxidant Effect of Hydrogen Sulfide // *ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING*. 2014. Vol. 21. № 18. P. 2531–2542.
57. *Xue W.L., Chen R.Q., Zhang Q.Q. [et al.]*. Hydrogen sulfide rescues high glucose-induced migration dysfunction in HUVECs by upregulating miR-126-3p // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2020. Vol. 318. № 5. P. C857–C869.
58. *Zhang D., Du J., Tang C. [et al.]*. H₂S Induced Sulfhydration: Biological Function and Detection Methodology // *Front Pharmacol*. 2017. Vol. 8. P. 608.
59. *Zhang R., Lin Y.Q., Wang W.S., Wang X.Q.* Int Excessive nNOS/NO/AMPK signaling activation mediated by the blockage of the CBS/H₂S system contributes to oxygen-glucose deprivation-induced endoplasmic reticulum stress in PC12 cells // *J Mol Med*. 2017. Vol. 40. № 2. P. 549–557.
60. *Zhu H., Blake S., Chan K.T. [et al.]*. Cystathionine-β-Synthase in Physiology and Cancer // *Biomed Res Int*. 2018. Vol. 2018. P. 3205125.
61. *Zivanovic J., Kouroussis E., Kohl J.B. [et al.]*. Selective Persulfide Detection Reveals Evolutionarily Conserved Antiaging Effects of S-Sulfhydration // *Cell Metabolism*. 2019. Vol. 30. № 6. P. 1152–1170.e13.
62. *Zuhra K., Augsburger F., Majtan T., Szabo C.* Cystathionine-β-Synthase: Molecular Regulation and Pharmacological Inhibition // *Biomolecules*. 2020. Vol. 10. № 5. P. 697.