



«ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ І БІОХІМІЯ»
«EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY»
Науково-практичний журнал/Scientific-practical journal

ECPB 2024, 1(99): 5–19.

УДК:546.221:616.988:578.834-036.21

Гідроген сульфід: біологічні та патохімічні ефекти

I. С. ФОМЕНКО, Т. І. БОНДАРЧУК

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
Львів, Україна*

E-mail: iryna.fomenko.lviv@gmail.com

Резюме. Гідроген сульфід (H_2S) належить до «газових медіаторів» і синтезується ензиматичними системами, а також утворюється неензиматично та за фізіологічних концентрацій регулює низку біологічних функцій у різних органах і тканинах. H_2S залучений до біохімічних змін, що відіграють важливу роль у патогенезі таких захворювань, як рак, COVID-19, цукровий діабет, нейродегенеративні патології. При канцерогенезі H_2S впливає на проліферацію ракових клітин, гальмуючи їх апоптоз, регулюючи клітинний цикл, внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, стимулює ангиогенез та аутофагію ракових клітин. При запаленні легенів, спричиненому COVID-19, H_2S розриває дисульфідні зв'язки муцину, зменшуючи в'язкість слизу, блокує активацію шляху NF- κ B, перешкоджаючи виникненню «цитокінового шторму», сприяє активації Nrf2, підвищуючи експресію антиоксидантних молекул і ферментів, активує калієві канали та блокує Na^+/K^+ -АТФазу, що сприяє поглинанню електролітів. У підшлунковій залозі H_2S регулює виділення інсуліну, а також відіграє суттєву роль у регуляції чутливості інсулінзалежних тканин; він інгібує поглинання глюкози та накопичення глікогену, що є дуже важливим при цукровому діабеті. У жировій тканині H_2S сприяє адипогенезу, інгібує ліполіз і регулює виділення адипонектину та MCP-1 при цукровому діабеті II типу. У нервовій тканині H_2S чинить нейромодуляторний вплив, підвищує експресію ГАМК, спричинює зростання концентрації Ca^{2+} , бере участь у довготривалому потенціюванні та модуляції різних нейротрансмітерів, впливає на рівень НАДФН, чинить епігенетичний вплив. Розуміння ролі H_2S може бути важливим для розробки ефективних стратегій терапії різноманітних захворювань.

Ключові слова: гідроген сульфід, цистатіонін- β -синтетаза, цистатіонін- γ -ліаза, рак, цукровий діабет, COVID-19, нейродегенеративні захворювання.

Hydrogen sulfide: biological and pathochemistry

I. S. FOMENKO, T. I. BONDARCHUK

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

E-mail: Iryna.fomenko.lviv@gmail.com

Abstract. Hydrogen sulfide (H_2S) belongs to the family of «gasotransmitters» can be synthesized by enzymatic systems and also formed non-enzymatically. At physiological concentrations, it regulates a range of biological functions in

various organs and tissues. H_2S is involved in biochemical changes that play an important role in the pathogenesis of diseases such as cancer, COVID-19, diabetes mellitus, and neurodegenerative pathologies. In carcinogenesis, H_2S influences cancer cell proliferation, inhibits cancer cell apoptosis, regulates the cell cycle, intracellular signaling pathways, stimulates angiogenesis, and autophagy of cancer cells. In lung inflammation caused by COVID-19, H_2S disrupts disulfide bonds in mucus, reducing its viscosity, blocks NF- κ B pathway activation, preventing the onset of a «cytokine storm», promotes Nrf2 activation, increasing the expression of antioxidant molecules and enzymes, activates potassium channels, and blocks Na^+/K^+ -ATPase, promoting electrolyte absorption. In the pancreas, H_2S regulates insulin secretion and plays a significant role in insulin sensitivity regulation in insulin-responsive tissues. It inhibits glucose uptake and glycogen accumulation, which is crucial in diabetes mellitus. In adipose tissue, H_2S promotes adipogenesis, inhibits lipolysis, and regulates the secretion of adiponectin and MCP-1 in type 2 diabetes. In neural tissue, H_2S acts as a neuromodulator, increases GABA expression, induces Ca^{2+} concentration increase, participates in long-term potentiation, neurotransmitter modulation, affects NADPH levels, and exerts epigenetic effects. Understanding the role of H_2S may be crucial in developing effective therapy strategies for various diseases.

Keywords: hydrogen sulfide, cystathionine- β -synthase, cystathionine- γ -lyase, cancer, diabetes mellitus, COVID-19, neurodegenerative diseases.

Вступ. Гідроген сульфід (H_2S , сірководень) – це хімічна сполука, що складається з двох атомів гідрогену та одного атома сульфору, має як екзогенне, так і ендогенне походження і належить до так званих «газових медіаторів». Екзогенний H_2S – це безбарвний отруйний газ із характерним запахом, що в природних умовах утворюється внаслідок біохімічних процесів, зокрема, розпаду білків в анаеробних умовах [1]. Ендогенний H_2S – це слабка двохосновна кислота, яка легко розчиняється у воді, дисоціюючи на H^+ , HS^- і S^{2-} , і тому термін «гідроген сульфід» об'єднує усі ці йони. В організмі людини ця сполука синтезується, здебільшого, з амінокислоти L-цистеїну і знаходиться в тканинах як у недисоційованому стані (50 % H_2S), так і в формі HS^- (50 %), а в фізіологічних рідинах – переважно у формі HS^- (80 %) [2].

З'ясування механізмів синтезу та біологічної ролі гідроген сульфиду в організмі, його механізмів дії є важливим для його потенційного використання в медицині з терапевтичною метою.

Методи дослідження. Для написання наукової статті використовували аналіз літературних джерел за досліджуваною науковою проблемою із застосуванням пошукової системи PubMed та низки інших.

Результати дослідження та їх обговорення. Вміст H_2S у тканинах залежить від швидкості його синтезу та утилізації. Ендогенний H_2S може синтезуватись різними системами, з найвищою швидкістю це відбувається в мозку, серцево-судинній системі, печінці та нирках. Останні дослідження показали, що практично кожна клітина майже всіх ссавців може виробляти певну кількість H_2S . За фізіологічних умов концентрація H_2S у тканинах мозку щурів становить 50–160 мкмоль/л, а в сироватці – приблизно 46 мкмоль/л. У крові людини міститься значна кількість H_2S (10–100 мкмоль/л) [3, 4].

Переважання того чи іншого шляху синтезу H_2S впливає на його загальний вміст, але найбільшу роль у підтриманні тканинного пулу цього газового медіатора відіграють реакції транссульфування L-цистеїну, L-гомоцистеїну та L-цистину. Вони відбуваються в цитозолі клітин за участю піридоксаль-5'-фосфат (P-5'-P)-залежних ферментів – здебільшого цистатіонін- β -синтетази (CBS) і цистатіонін- γ -ліази (CSE), які володіють тканинною специфічністю. Так, наприклад, синтез H_2S у ЦНС відбувається за участю

CBS, у серцево-судинній системі – CSE, в органах травного тракту та нирках відбувається експресія обидвох ферментів [5].

Активність CBS, тетрамера, кожна з субодиниць якої містить піридоксальфосфат і гем, регулюється алостерично: приєднання S-аденозилметіоніну до С-кінця ферменту активує його [6, 7]. На противагу цьому зниження активності CBS спостерігають у разі приєднання нітрогену оксиду та карбону оксиду до гемової ділянки CBS, що призводить до утворення нітрозилу гемового заліза та карбонілу в молекулі ферменту, а також сумоїлування лізину²²⁷ [8]. При оксидативному стресі, коли глутатіон використовується для захисту клітин, також відбувається гальмування активності CBS [9].

CSE також належить до гомотетрамерів, кожна з субодиниць якої містить піридоксальфосфат. Активність цього ферменту регулюється комплексом Ca^{2+} -кальмодулін, а також ковалентною модифікацією (фосфорилуванням) та сумоїлуванням [10].

Наступним за важливістю шляхом утворення H_2S є реакції за участю піридоксальфосфат-незалежних ферментів: трансамінування L-цистеїну під впливом цитозольної цистеїнамінотрансферази з подальшим десульфуруванням утвореного 3-меркаптопірувату за допомогою мітохондріального ферменту 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (3-MST) [5]. Останній також бере участь у реакціях синтезу H_2S із полісульфідів. Цей фермент – мономер, у якому N- і С-кінцевий домени з'єднуються лінкером, що містить 26 амінокислотних залишків. 3-MST вимагає наявності іонів Zn^{2+} як кофактора. Присутність тіоредоксину та дигідроліпоевої кислоти сприяє підвищенню активності 3-MST, тоді як збільшення концентрації іонів Ca^{2+} інгібує її [11].

Порівняно з ензиматичними, частка неензиматичних шляхів утворення H_2S незначна. До таких реакцій належать неферментативне відновлення L-цистеїну, L-тіоцистеїну та тіосульфат-аніону, спонтанна дисоціація деяких сполук, що містять сульфідні групи, а також деградація сірковмісних речовин [2, 5].

Катаболізм гідроген сульфіді. Метаболічні шляхи обміну H_2S є недостатньо дослідженими. Встановлено, що він може взаємодіяти з метгемоглобіном, утворюючи сульфгемоглобін (метаболічний резерв); у мітохондріях швидко окиснюється до тіосульфату ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$) з наступним перетворенням на сульфіт (SO_3^{2-}) та сульфат (SO_4^{2-}) [2, 12]; H_2S може метилуватися за участі тіол-S-метилтрансферази, утворюючи метантиол (CH_3SH) і диметилсульфід (CH_3SCH_3), а також слугувати субстратом для низки ферментів (роданаз, сульфідхіноноксидоредуктази та персульфіддіоксигенази) [13].

Важлива роль у катаболізмі H_2S належить спеціалізований сульфідний окиснювальний одиниці (*SQU – sulfide oxidation unite*), яка є комплексом, що складається з 4 мітохондріальних ферментів, які забезпечують послідовне перетворення H_2S на тіосульфат-аніон ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), сульфати (SO_4^{2-}) і S^{2-} у складі полісульфідів, персульфідів і залізосірчаних кластерів комплексів дихального ланцюга [14]. Перший фермент комплексу – сульфідхіноноксидоредуктаза, кофактором якого є ФАД, знаходиться на внутрішній мембрані мітохондрій і за умов норми виконує дві функції: бере участь у включенні H_2S до складу персульфідів (персульфіді глутатіону (GSSH), а також забезпечує двоелектронне окиснення H_2S з утворенням $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ [15]. Подальше окиснення персульфідів з утворенням сульфат-аніону (SO_3^{2-}) забезпечує другий фермент – персульфіддіоксигеназа, який локалізується в матриксі і є розчинною негемовою залізовмісною діоксигеназою. У матриксі є і третій фермент – роданеза. Його роль полягає у перенесенні S^0 від GSSH на SO_3^{2-} з утворенням $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$. Четвертий фермент – сульфітоксидаза – багатодомений цитохром b_5 , містить у своєму складі гем і Mo^{2+} , знаходиться в міжмембранному просторі і каталізує внутрішньомолекулярне перенесення електронів від SO_3^{2-} на цитохром c з утворенням SO_4^{2-} [15].

Біологічні ефекти гідроген сульфіді. В організмі людини H_2S чинить низку важливих функцій: регулює гемодинаміку, володіє протизапальними,

антифібротичними, імуностимулюючими та антиапоптотичними властивостями в різних органах і тканинах, регулюючи їх біологічні функції (рис. 1).

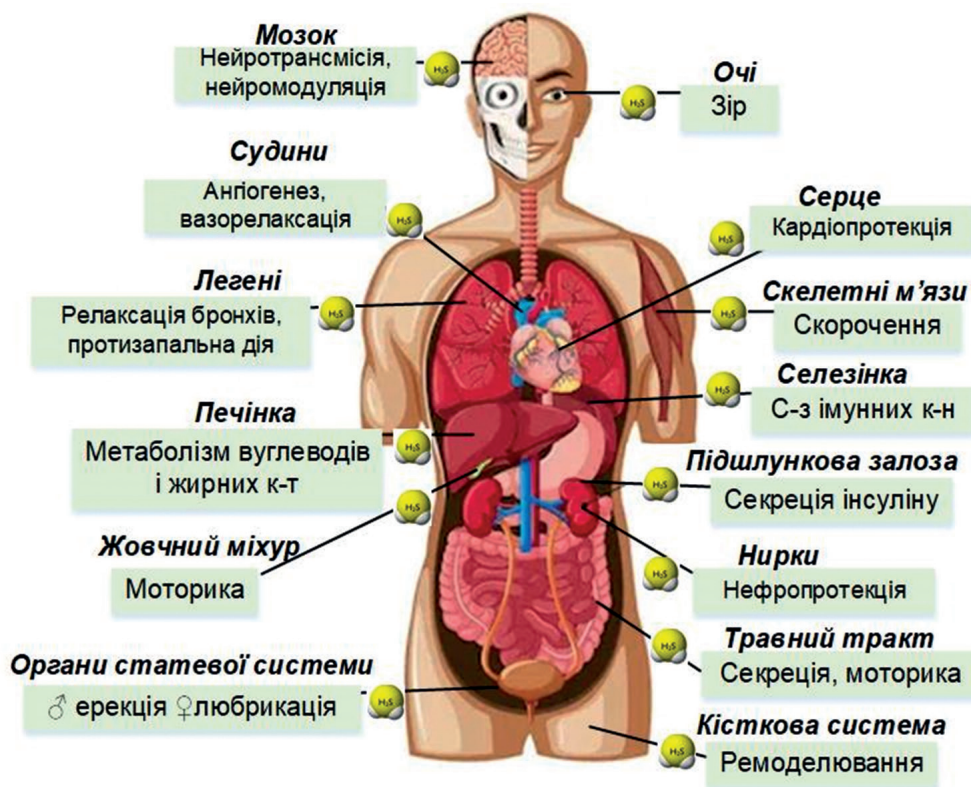


Рис. 1. Біологічні ефекти H_2S у різних органах і тканинах

H_2S здійснює вплив на обмін речовин у тканинах через такі три основні механізми, що є універсальними для всіх органів і тканин [16]:

1. При високих концентраціях H_2S інгібує синтез АТФ інгібуванням дихального ланцюга на рівні цитохромоксидази, тоді як при низьких концентраціях він сприяє сталому продукуванню енергії та стабільності мітохондріями, передаючи електрони до дихального ланцюга.

2. H_2S може відновлювати метали (наприклад, залізо) активних центрів, що приводить до регулювання активності ферментів.

3. Вплив H_2S може здійснюватись сульфгідруванням білків. Зокрема, дія H_2S на клітини включає модифікацію тіолових груп білків для утворення персульфідів (персульфідрування білків), що впливає на їх функцію, клітинну локалізацію, стабільність і стійкість до окислювального стресу. Наприклад, встановлено, що H_2S , вивільнений з таких донорів, як GYY4137, та $NaHS$, може персульфідувати субодиницю білка р65, модулюючи його активність зв'язування з ДНК. H_2S також здатний активувати транскрипційний фактор Nrf2, що відповідає за антиоксидантний захист, персульфідруванням залишку 51-Cys регуляторно білка Keap-1. Персульфідрування також може регулювати активність ферментів.

Ефекти H_2S не мають тканинної специфічності і притаманні усім органам, спроможним синтезувати його, проте існують особливості впливу H_2S за умов різних патологічних станів.

Роль H_2S при раку. Дослідження останніх років продемонстрували, що H_2S може відігравати значну роль у канцерогенезі [17]. Численні роботи виявили зміни активності ензимів синтезу H_2S у культурах ракових клітин, зокрема Szabo та співавтори виявили, що рівень експресії CBS

суттєво зростає в клітинах колоректального раку [18]. Пізніше було опубліковано декілька інших досліджень, які повідомляли про активацію CBS, CSE та 3-MST у різних типах раку [19–22]. Функціональну роль ферментів, відповідальних за синтез H_2S при раку, продовжують досліджувати, проте сьогодні зазначають, що зростання рівня їх експресії важливе для біоенергетичних процесів пухлини, з метою генерації АТФ за умов гіпоксії, що відіграє роль у рості новоутвору, метастазуванні, міграції та проліферації ракових клітин [23–27].

Вважають, що H_2S у низьких концентраціях може стимулювати біоенергетичні процеси. Так, згідно з дослідженням *Goubert et al.*, сульфід має високу спорідненість до мітохондрій, що робить їх відповідним енергетичним субстратом навіть при низьких концентраціях [28]. Також встановлено, що H_2S як субстрат для тканинного дихання збільшує рівень циклічного АМФ у мітохондріях і регулює активність мітохондріальної АТФ-синтази та лактатдегідрогенази [29].

Існують експериментальні підтвердження, що H_2S сприяє ангіогенезу при ішемії, індукованій раком [30]. Проангіогенні ефекти H_2S зумовлені його впливом на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи PI3K/AKT, мітоген-активовану протеїнкіназу (MAPK) та K_{ATP} калієві канали [31]. Однак, важливо зазначити, що високі концентрації донора H_2S – NaHS можуть пригнічувати ангіогенез [32]. Це доводить, що проангіогенний ефект може спостерігатися лише за умов низьких концентрацій H_2S .

Відомо, що H_2S має виражений антиапоптичний ефект, який при раку діє як механізм захисту від апоптичних стимулів [33]. Антиапоптичну активність було виявлено в декількох типах ракових клітин, враховуючи колоректальний рак, гепатоцелюлярну карциному та нейробластому [17]. Механізми антиапоптичного впливу H_2S включають активацію ядерного фактора NF- κ B [34], активацію транскрипційного фактора NF-E2-зв'язаного фактора 2 (Nrf2) [35] та MEK1-ERK [36].

Водночас варто зазначити, що високі концентрації H_2S приводять до зупинки росту ракових клітин та їх смерті [37]. Тому дослідження з використанням донорів H_2S та селективних інгібіторів окремих ензимів синтезу H_2S мають великі перспективи розвитку терапії раку за допомогою регулювання рівня H_2S в організмі людини, зокрема і за рахунок впливу на клітинний цикл [38].

Порушення регуляції клітинного циклу є одним з ключових чинників у розвитку ракових захворювань. Перехід з G1 до S фази має вирішальне значення для регуляції клітинної проліферації, його порушення може призвести до онкогенезу [30]. Було продемонстровано вплив H_2S на клітинний цикл, зокрема показано, що донор H_2S S-пропаргіл-цистеїн викликає зупинку клітинного циклу на етапі G1/S з активацією апоптозу в лінії ракових клітин шлунка SGC-7901 [40]. Зупинка клітинного циклу на етапі G1/S у лініях колоректального раку HCT116, SW116 та HT-29, спричинена NaHS, може бути зумовлена збільшенням інгібітора циклін-залежної кінази p21Cip1 [41]. Інший донор H_2S GYY4137 також використовувався для дослідження впливу клітинного циклу на різні типи ракових клітин [42]. *Lu et al.* дослідили, що GYY4137 гальмує перехід клітинного циклу G1/S зниженням цикліну D1, пригнічуючи розвиток пухлин [42]. Крім того, було виявлено, що GYY4137 спричинює часткову зупинку клітинного циклу G2/M у клітинах раку грудей, але головний механізм не встановлено. Обробка клітин шлунка SGC-7901 донором H_2S – SPRC упродовж 24 год. значно уповільнює проліферацію та міграцію, блокуючи клітинний цикл у фазі G1/S [43].

Отже, H_2S гальмує проліферативну активність ракових клітин, точково блокуючи клітинний цикл і захищаючи неканцерогенні клітини від смерті.

Узагальнена схема ефектів H_2S при раку представлена на рис. 2.

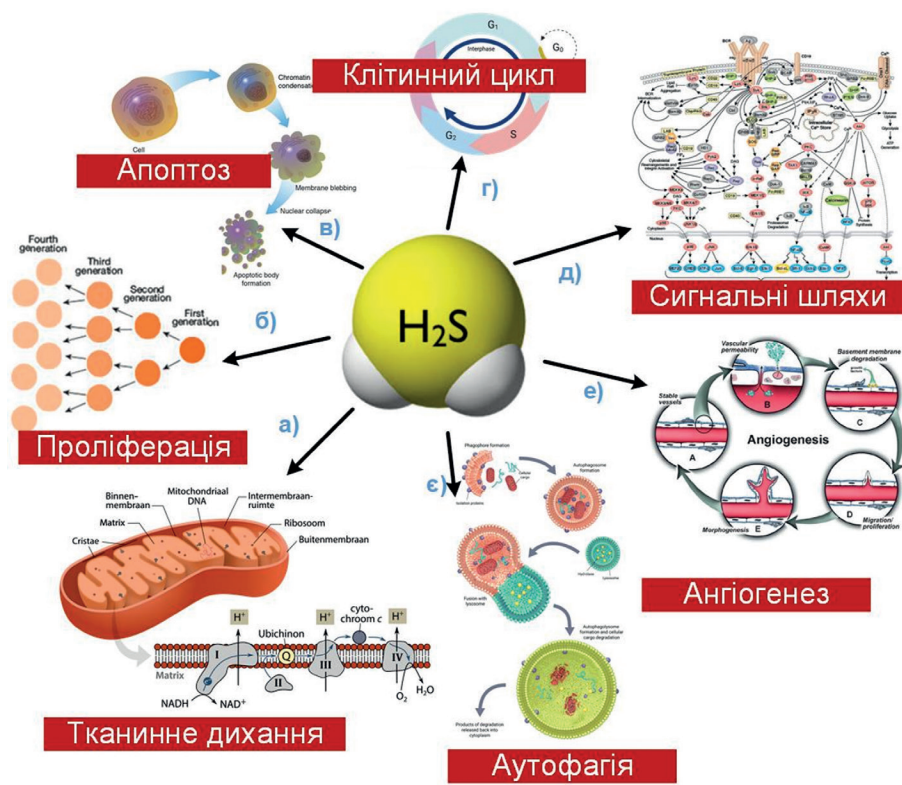


Рис. 2. Потенційні функції H_2S при раку: а) H_2S у низьких концентраціях слугує субстратом для тканинного дихання в мітохондріях; б) H_2S впливає на проліферацію ракових клітин, що відіграє роль у розвитку та метастазуванні пухлини; в) H_2S гальмує апоптоз ракових клітин; г) H_2S регулює клітинний цикл; д) H_2S впливає на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема на PI3K/AKT та мітоген-активовану протеїнкіназу (MAPK); е) H_2S стимулює ангіогенез; ф) H_2S стимулює аутофагію ракових клітин

Проти запальні та противірусні властивості H_2S та його потенційне використання у терапії COVID-19. Бурхливе поширення пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненої вірусом SARS-CoV-2, зумовило потребу в пошуку нових фармакологічних стратегій для знищення вірусної інфекції, або принаймні зниження її патогенних ефектів та швидкості передачі [44].

Потужна та неконтрольована запальна реакція, спричинена «цитокіновим штормом», вважається основним патогенетичним чинником SARS-CoV-2, що відповідає за найважчі симптоми захворювання та фатальні наслідки [45]. Сигнальний шлях NF- κ B може бути основним посередником запалення, спричиненого інфікуванням SARS-CoV, а інгібування цього сигнального шляху може бути перспективною противірусною стратегією.

Останні дослідження засвідчили провідну роль ендотеліальної дисфункції в розвитку супутніх патологій при COVID-19 [45]. Серед ендотеліальних вазоактивних речовин ключова роль відведена нітроген оксиду (NO), що належить до класу ендогенних газотрансмітерів. Разом із NO, H_2S є ще одним важливим представником цього класу ендогенних посередників, і хоча він проявляє багато подібних з NO ефектів, механізми їх дії суттєво різняться. За фізіологічних концентрацій H_2S проявляє системні проти запальні ефекти, запобігає дисфункції ендотелію при серцево-судинній патології та діє як скавенджер активних форм кисню та пероксинітриту [46]. Крім того, відомо, що вплив низьких концентрацій H_2S значно покращує

дихальну функцію легенів, регулюючи муколітичну активність [47], підвищує експресію ендотеліальної NO-синтази і покращує біодоступність NO, що опосередковано захищає дихальні шляхи від вірусної інфекції [48].

Нещодавно *Renieris et al.* дослідили роль H_2S у розвитку пневмонії при COVID-19. Було визначено концентрацію H_2S у плазмі під час перебігу захворювання та його зв'язок з летальним наслідком у групі пацієнтів з пневмонією COVID-19. У цьому дослідженні описано зв'язок між тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції, виробленням цитокінів і концентрацією H_2S у плазмі, що свідчить про потенційну прогностичну роль H_2S внаслідок пневмонії, спричиненої SARS-CoV-2. Показано, що рівень циркулюючого H_2S у хворих із летальними наслідками був нижчим, ніж у пацієнтів із тяжкою пневмонією COVID-19. Ці дані свідчать про те, що зниження біодоступності H_2S може бути показником збільшеної прозапальної відповіді, і використання донорів H_2S може розглядатися як фармакологічна стратегія для відновлення рівня H_2S у плазмі з метою протидії наслідкам інфікування COVID-19 [49].

H_2S виконує важливі функції в дихальній системі, регулюючи муколітичну активність. H_2S знижує в'язкість розривом дисульфідних зв'язків [50]. До того ж, H_2S стимулює поглинання електrolітів за допомогою активації калієвих каналів, чутливих до АТФ та інгібування Na^+/K^+ -АТрази і кальцій-чутливих калієвих каналів [51]. Ці властивості покращують мукоциліарний кліренс.

Роль екзогенного H_2S у захворюваннях легенів вивчали за допомогою різноманітних донорів. Сполуки, спроможні метаболізувати H_2S , поділяють на швидкодіючі та повільнодіючі. Введення мишам $NaHS$ «швидкодіючого» донора H_2S викликало запальну реакцію, що проявлялась підвищенням активності мієлопероксидази та накопиченням лейкоцитів у легенях [52]. Натомість «повільний» донор H_2S (сполука GYY4137) виявляв протизапальну активність *in vivo* та зменшував концентрацію прозапальних цитокінів (TNF, IL-18 та IL-6) в експериментальній моделі запалення легень, у щурів. Крім того, використання GYY4137 супроводжувалось помітним антиоксидантним ефектом, що проявлявся впливом на активність антиоксидантних ферментів каталази та супероксиддисмутази у тканинах легенів і нормалізацією співвідношення відновленого та окисненого глутатіону [53]. GYY4137 також інгібував експресію прозапальних генів, модулюючи активацію ядерного фактора NF- κ B і фактора 3 регулювання інтерферону (IRF-3) [54]. Ймовірно, такий механізм може функціонувати в легенях пацієнтів з COVID-19, де використання сполук, що вивільняють H_2S , чинитиме протизапальний ефект, знижуючи прояви «цитокінового шторму». Варто також зазначити, що донори H_2S погіршують стабільність утворених тромбів у судинах, полегшуючи в такий спосіб тромболізис [55]. У випадку пацієнтів з COVID-19 спостерігається гіперкоагуляція, що призводить до дисемінованого внутрішньосудинного згортання, що може мати летальні наслідки [56].

Багато легеневих вірусних інфекцій підвищують концентрацію активних форм кисню та знижують активність антиоксидантних ферментів, включаючи ті, що пов'язані з внутрішньоклітинним сигнальним шляхом Nrf2-Keap1-ARE, що призводить до зниження антиоксидантної відповіді. Речовини, здатні активувати систему Nrf2 та індукцію стійкої антиоксидантної активності, до яких належить H_2S , можуть бути ефективною стратегією для протидії вірусним інфекціям [57].

Крім стимулювання антиоксидантної системи, H_2S сприяє підтримці високого рівня відновленого глутатіону – одного з основних внутрішньоклітинних антиоксидантів. Саме відновлений глутатіон може обмежувати вірусні інфекції [59].

Узагальнена схема ефектів H_2S за умов COVID-19 пневмонії представлена на рис. 3.

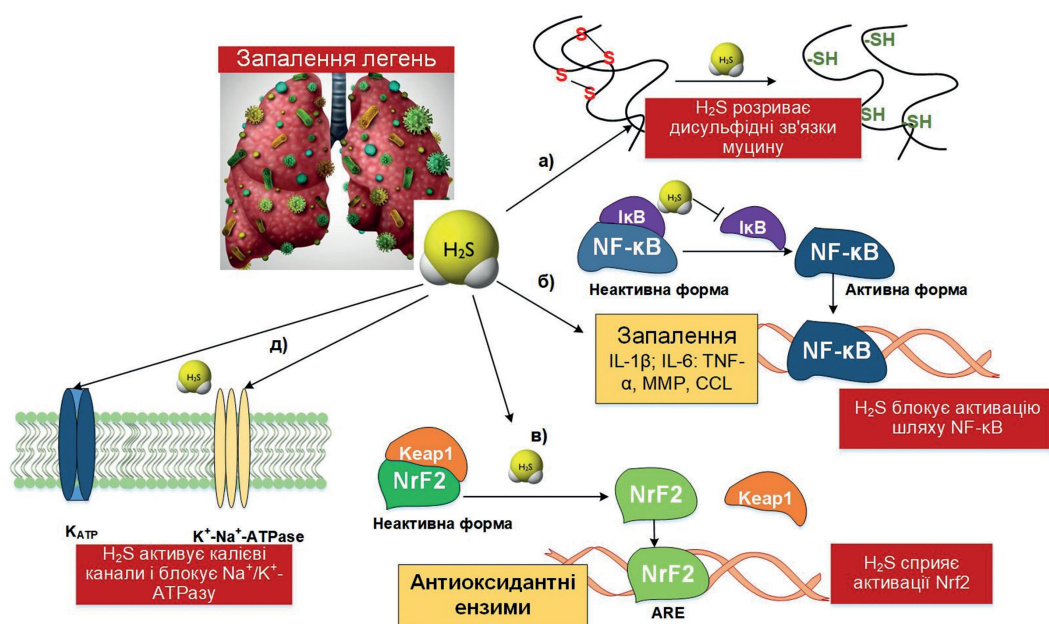


Рис. 3. Роль H_2S у запаленні легенів: а) H_2S розриває дисульфідні зв'язки муцину, зменшуючи в'язкість слизу; б) H_2S блокує активацію шляху NF- κ B, здійснюючи сульфидування та інгібування ферменту І κ B, запобігаючи транслокації NF- κ B до ядра клітини, тим самим перешкоджаючи виникненню «цитокінового шторму»; в) H_2S сприяє активації Nrf2, підвищуючи експресію антиоксидантних молекул і ферментів; г) H_2S активує калієві канали і блокує Na^+/K^+ -АТФазу, що сприяє поглинанню електролітів

H_2S та діабет. H_2S синтезується β -клітинами підшлункової залози та регулює місцевий і системний обмін глюкози. Численні дослідження (як на експериментальних моделях діабету, так і в пацієнтів з цукровим діабетом) підтвердили зміни продукції ендogenous H_2S [59]. Вперше Yusuf M. повідомив про суттєве зростання синтезу H_2S у підшлунковій залозі та печінці шурів зі стрептозоточиним діабетом. Рівні мРНК ензимів CSE та CBS в їх печінці були підвищені, тоді як мРНК CSE в підшлунковій залозі не змінювалась. Однак концентрація H_2S у плазмі була практично однаковою у діабетичних та недіабетичних тварин. Тому можна припустити, що підвищення синтезу H_2S є місцевою реакцією тканини на діабет, яка не відображається у збільшенні рівня H_2S у крові [60].

Інші дослідники також вказали на те, що експресія CSE та рівень H_2S , синтезованого в підшлунковій залозі, були значно вищими у шурів із діабетом, порівняно з тваринами контрольної групи. Підвищений синтез H_2S у підшлунковій залозі лежить в основі зниженої продукції інсуліну β -клітинами підшлункової залози у шурів з експериментальним діабетом. Активация калієвих (K_{ATP}^+) каналів відбувається за високого рівня ендogenous H_2S у β -клітинах підшлункової залози, і це може бути молекулярною основою гальмування виділення інсуліну за допомогою H_2S . Подальші дослідження довели, що система CSE/ H_2S відіграє критичну роль у регуляції функцій клітин, стимулюючи апоптоз β -клітин та індуючи активність каналів K_{ATP}^+ [61].

Цікаво, що результати інших досліджень протилежні. Так, було показано значне зниження концентрації H_2S у крові у хворих на діабет порівняно з контрольною групою здорових людей відповідного віку [62]. Нещодавно було досліджено зміни концентрації H_2S у плазмі пацієнтів з цукровим діабетом II типу і виявлено поступове зниження H_2S у плазмі ($45,1 \pm 15,5$ мкмоль/л порівняно з $54,0 \pm 26,4$ мкмоль/л). Було встановлено зв'язок між зниженням

концентрації H_2S у плазмі та рівнем глікозилизованого гемоглобіну. Також було встановлено, що зниження H_2S у плазмі пов'язане з наявністю серцево-судинних захворювань у пацієнтів з цукровим діабетом II типу [63]. Це дослідження засвідчує, що H_2S може відігравати значну роль у розвитку діабету. Дослідники спостерігали різні зміни рівня H_2S у людей, хворих на діабет, і тварин, можливо, через різні стадії діабету в досліджених хворих на діабет та різні методики моделювання.

Доведено, що H_2S пригнічує виділення інсуліну, регулює апоптоз β -клітин підшлункової залози. Він відіграє важливу роль у регуляції чутливості до інсуліну в тканинах, які реагують на інсулін (рис. 4). H_2S інгібує поглинання глюкози та накопичення глікогену, регулює глюконеогенез і біоенергетику мітохондрій гепатоцитів. У жировій тканині він регулює поглинання глюкози в адипоцитах, проте дані стосовно механізмів впливу є суперечливими [64]. У скелетних м'язах H_2S збільшує поглинання глюкози та покращує чутливість до інсуліну [65].

Цукровий діабет II типу часто супроводжується ожирінням і збільшенням індексу маси тіла, при цьому відбувається дисфункція жирової тканини, включаючи гіперсекрецію протизапальних, протиатерогенних і протидіабетичних адипокінів. *Feng X. та сп.* вперше виявили ендегенну систему CSE/ H_2S у жировій тканині [64]. Результати ПЛР показали, що мРНК CBS і CSE експресуються в жировій тканині і підтверджують основний механізм генерації H_2S за допомогою CSE. H_2S сприяє адипогенезу, інгібує ліполіз і регулює виділення адипонектину та MCP-1 з адипоцитів.

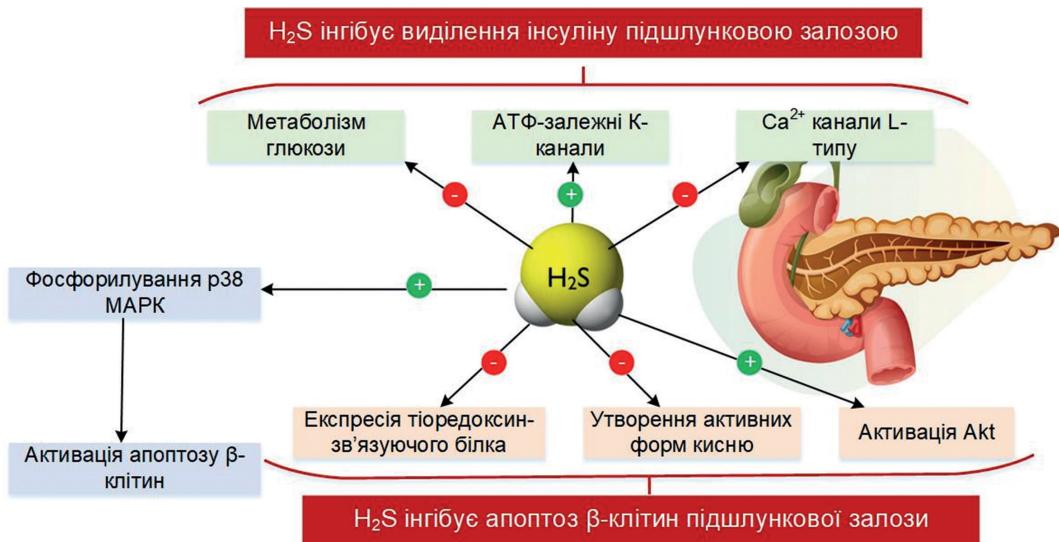


Рис. 4. H_2S інгібує виділення інсуліну з β -клітин острівців Лангерганса стимуляцією K_{ATP} -каналів, інактивацією Ca^{2+} -каналів L-типу та пригніченням метаболізму глюкози. H_2S стимулює апоптоз β -клітин через фосфорилювання p38 MAPK. З іншого боку, H_2S інгібує апоптоз зменшенням експресії білка зв'язування тіоредоксину-2, зниженням продукції активних форм кисню та активацією шляху сигналізації Akt. (+) вказує на активацію, (-) – на інгібування

H_2S і нейродегенеративні захворювання. Роль H_2S у центральній нервовій системі привернула увагу багатьох дослідників упродовж останніх десятиліть, роботи яких показали, що нейромодуляція та нейрозахист нервових клітин є загальною характеристикою H_2S [66], а ензими його синтезу впливають на перебіг таких захворювань, як хвороби Паркінсона, Альцгеймера та Хантінгтона, синдром Дауна, церебральна ішемія [67]. Крім того, після травми в периферійній нервовій системі, регенерація периферійних нервів пов'язана з демієлінізацією та проліферацією Шваннівських клітин.

Останнім часом також була запропонована можлива участь H_2S у демієлінізуючих захворюваннях і дегенеративних захворюваннях нервів [67].

H_2S має доведену нейромодуляторну роль у захисті нейронів від оксидативного стресу [68] та нітрування білків, спричинених $ONOO^-$ [69], у нейробластомних клітинах. Останні дослідження також підтверджують важливу роль H_2S у підвищенні експресії β -рецепторів ГАМК як на пре-синаптичних, так і на постсинаптичних мембранах [70]. H_2S викликає зростання концентрації Ca^{2+} в астроцитах та дозозалежно в мікроглії через канали в плазматичній мембрані [71]. Крім регуляції гомеостазу Ca^{2+} , H_2S може брати участь у довготривалому потенціюванні та модуляції різних нейротрансмітерів [72].

Хвороба Паркінсона переважно характеризується порушеннями когнітивних функцій, що виникають внаслідок змін у ядрі Майнерта та корі головного мозку і постійною втратою дофамінергічних нейронів у середньому мозку. H_2S знижує споживання кисню, регулює концентрацію НАДФН та активує мікрогліальні клітини в середньому мозку, що, своєю чергою, призводить до накопичення протизапальних чинників у підкірковій частині [72]. Це основний механізм, за допомогою якого H_2S знижує ймовірність подальшого ушкодження та дегенерації нейронів. Нейропротекторну роль H_2S при хворобі Паркінсона також було продемонстровано на щурах в експериментальних моделях з нейротоксином, що викликає хворобу Паркінсона [73]. Переваги H_2S пов'язані з активацією або пригніченням різних протеїніназ, таких як РКС, PI3K/Akt, p38, JNK і ERK-MAPK, що знижують оксидативний стрес та запалення і виконують антиапоптичні функції [74].

Незважаючи на те, що L-ДОФА та його аналоги є найпоширенішим препаратом для лікування хвороби Паркінсона через його здатність підтримувати рівень дофаміну, він не може зупинити прогресування хвороби. Крім того, тривала терапія з використанням L-ДОФА може призводити до нейродегенерації та дискінезії. H_2S стимулює функціонування транспортерів глутамату та задіює сигнальний шлях ERK/MAPK, що, зі свого боку, знижує продукцію активних форм кисню та прояви оксидативного стресу [75]. Отже, можна зробити висновок, що L-ДОФА та донори H_2S можуть бути ефективнішими в терапії хвороби Паркінсона, за умов комбінованого застосування. Дослідження *Sakmak та сп.* засвідчили, що вживання кави та вдихання тютюнового диму можуть інгібувати моноаміноксидазу [76], що свідчить про менший ризик хвороби Паркінсона у поціновувачів кави та курців. Автори виявили, що кава містить H_2S , а також цей газ є складовою диму цигарок.

Варто зазначити, що особливості ефектів H_2S залежать від його концентрації. Так, нещодавні дослідження встановили, що підвищене продукування H_2S окремими представниками родин кишкових бактерій *Desulfovibrionaceae* та *Enterobacteriaceae*, ймовірно, відіграє роль у патогенезі хвороби Паркінсона. H_2S , продукований цими бактеріями, легко проникає через клітинні мембрани і потрапляє в середину клітин, де його надмірна кількість може вивільняти білок цитохром c з мітохондрій, збільшувати вміст заліза в цитозолі і кількість активних форм кисню. Вірусні інфекції можуть збільшити ризик розвитку хвороби Паркінсона, спричинюючи перенаселення бактерій, що виробляють H_2S як у товстій, так і у дванадцятипалій кишці [77].

Хвороба Альцгеймера – нейродегенеративна хвороба, що спричиняє тяжкі порушення когнітивної функції. Вважають, що CBS є основним ферментом синтезу H_2S у мозку. Раніше було виявлено, що S-аденозилметіонін, який є активатором CBS, суттєво знижений у пацієнтів з хворобою Альцгеймера [78]. Крім того, зниження рівня ендogenous H_2S супроводжується накопиченням гомоцистеїну в мозку [79]. Також було показано, що H_2S модулює активність ферментів, які беруть участь у продукції амілоїду-бета (A β) та фосфорилюванні тау-білка, що відіграють критичну роль

у патогенезі хвороби Альцгеймера. Зокрема, H_2S може сприяти утворенню А β через його вплив на фермент бета-секретази та комплекс гамма-секретази. Додатково підтверджено, що H_2S індукує фосфорилування тау-білка, що призводить до утворення агрегатів гіперфосфорильованого тау в нейрофібрилярних клубках. H_2S також може сприяти оксидативному стресу, загострюючи нейродегенерацію [80].

Незважаючи на те, що нейродегенеративні патології на початкових стадіях не пов'язані з запаленням, різні експериментальні відкриття свідчать про те, що запальна реакція макрофагів, мікроглії та астроцитів сприяє прогресуванню як хвороби Альцгеймера, так і хвороби Паркінсона. Зв'язок між ферментами CBS, CSE, MST і CAT у розвитку нейродегенеративних захворювань ще не достатньо з'ясований.

Важлива роль у патогенезі та прогресуванні нейродегенеративних захворювань належить епігенетичним чинникам, як от метилування ДНК, модифікації гістонів та некодуючі РНК, що є свідченнями того, що H_2S може впливати на експресію генів і клітинні функції, які мають стосунок до нейродегенерації (рис. 5) [80].

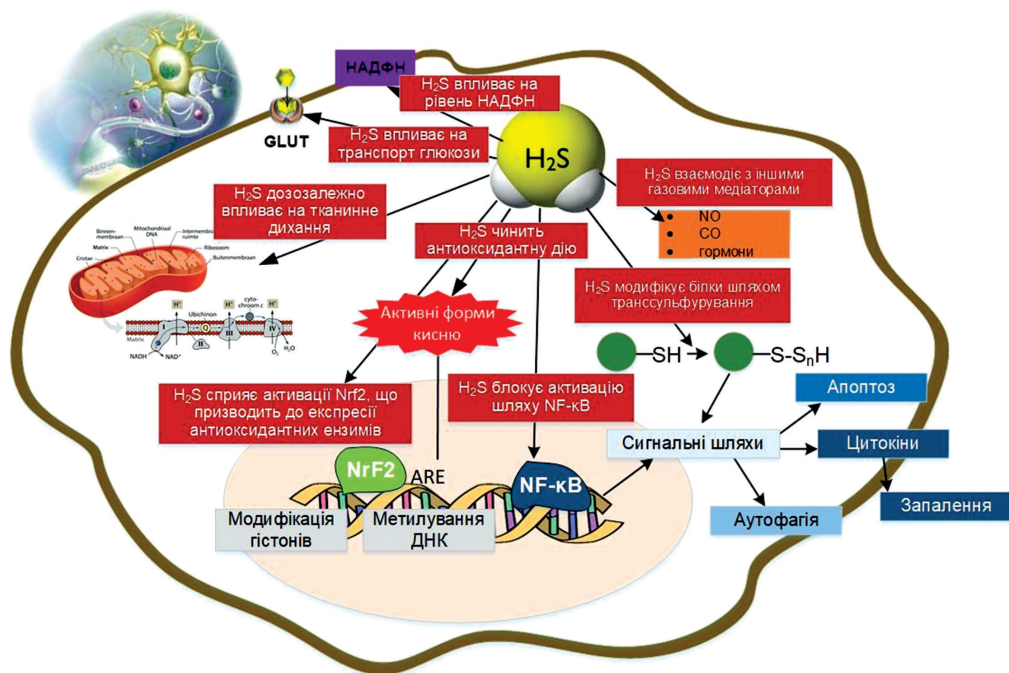


Рис. 5. Ефекти H_2S у головному мозку, порушення яких залучені до патогенезу нейродегенеративних захворювань

Узагальнюючи роль H_2S у розвитку таких захворювань, як рак, COVID-19, цукровий діабет та нейродегенеративні стани, варто зазначити, що, незважаючи на подібні механізми впливу гідроген сульфід у різних тканинах, він володіє органоспецифічними особливостями дії за умов розвитку патологічних станів. Розуміння ролі H_2S може бути важливим для розробки ефективних стратегій терапії.

ПОСИЛАННЯ

1. Olas B. Medical Functions of Hydrogen Sulfide. *Adv Clin Chem.* 2016;74:195-210. doi: 10.1016/bs.acc.2015.12.007.
2. Zaichko NV, Melnik AV, Yoltukhivskyy MM, Olhovskiy AS, et al. Hydrogen sulfide: metabolism, biological and medical role. *Ukr Biochem J.* 2014;86(5):5-25. PMID: 25816584. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj86.05.005>.

3. *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;22(1):68-75. doi: 10.1097/MCO.0000000000000526.
4. *Dou Y, Wang Z, Chen G.* The role of hydrogen sulfide in stroke. *Med Gas Res.* 2016;6(2):79-84. doi: 10.4103/2045-9912.184717.
5. *Cirino G, Szabo C, Papapetropoulos A.* Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol Rev.* 2023;103(1):31-276. doi: 10.1152/physrev.00028.2021.
6. *Banerjee R, Zou CG.* Redox regulation and reaction mechanism of human cystathionine-beta-synthase: a PLP-dependent hemesensor protein. *Arch Biochem Biophys.* 2005;433(1):144-56. doi: 10.1016/j.abb.2004.08.037.
7. *Landry AP, Roman J, Banerjee R.* Structural perspectives on H₂S homeostasis. *Curr Opin Struct Biol.* 2021;71:27-35. doi: 10.1016/j.sbi.2021.05.010.
8. *Nagpure BV, Bian JS.* Interaction of Hydrogen Sulfide with Nitric Oxide in the Cardiovascular System. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:6904327. doi: 10.1155/2016/6904327.
9. *Werge MP, McCann A, Galsgaard ED, Holst D, et al.* The Role of the Transsulfuration Pathway in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med.* 2021;10(5):1081. doi: 10.3390/jcm10051081.
10. *Fukami K, Fukami K, Sekiguchi F, Sekiguchi F, Kawabata A, Kawabata A.* Hydrogen Sulfide and T-Type Ca²⁺ Channels in Pain Processing, Neuronal Differentiation and Neuroendocrine Secretion. *Pharmacology.* 2017;99(3-4):196-203. doi: 10.1159/000449449.
11. *Pedre B, Dick TP.* 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase: an enzyme at the crossroads of sulfane sulfur trafficking. *Biol Chem.* 2020;402(3):223-237. doi: 10.1515/hsz-2020-0249.
12. *Powell CR, Dillon KM, Matson JB.* A review of hydrogen sulfide (H₂S) donors: Chemistry and potential therapeutic applications. *Biochem Pharmacol.* 2018;149:110-123. doi: 10.1016/j.bcp.2017.11.014.
13. *Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, Franchini M, et al.* Methylation reactions, the redox balance and atherothrombosis: the search for a link with hydrogen sulfide. *Semin Thromb Hemost.* 2015;41(4):423-32. doi: 10.1055/s-0035-1549848.
14. *Beltowski J.* Synthesis, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Hydrogen Sulfide: An Overview. *Methods Mol Biol.* 2019;2007:1-8. doi: 10.1007/978-1-4939-9528-8_1.
15. *Landry AP, Ballou DP, Banerjee R.* Hydrogen Sulfide Oxidation by Sulfide Quinone Oxidoreductase. *Chembiochem.* 2021;22(6):949-960. doi: 10.1002/cbic.202000661.
16. *Castelblanco M, Nasi S, Pasch A, So A, Busso N.* The role of the gasotransmitter hydrogen sulfide in pathological calcification. *Br J Pharmacol.* 2020;177(4):778-792. doi: 10.1111/bph.14772.
17. *Khattak S, Rauf MA, Khan NH, Zhang QQ, et al.* Hydrogen Sulfide Biology and Its Role in Cancer. *Molecules.* 2022;27(11):3389. doi: 10.3390/molecules27113389.
18. *Szabo C, Coletta C, Chao C, Módis K, et al.* Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine-β-synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2013;110(30):12474-12479. doi: 10.1073/pnas.1306241110.
19. *Augsburger F, Szabo C.* Potential role of the 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3-MST)-hydrogen sulfide (H₂S) pathway in cancer cells. *Pharmacol Res.* 2020 Apr;154:104083. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.034.
20. *Nagy P.* Mechanistic chemical perspective of hydrogen sulfide signaling. *Methods Enzymol.* 2015;554:3-29. doi: 10.1016/bs.mie.2014.11.036.
21. *Akbari M, Sogutdelen E, Juriasingani S, Sener A.* Hydrogen Sulfide: Emerging Role in Bladder, Kidney, and Prostate Malignancies. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:2360945. doi: 10.1155/2019/2360945.
22. *Giuffrè A, Tomé CS, Fernandes DGF, Zuhra K, et al.* Hydrogen Sulfide Metabolism and Signaling in the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1219:335-353. doi: 10.1007/978-3-030-34025-4_17.
23. *Augsburger F, Randi EB, Jendly M, Ascencio K, et al.* Role of 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase in the Regulation of Proliferation, Migration, and Bioenergetics in Murine Colon Cancer Cells. *Biomolecules.* 2020;10(3):447. doi: 10.3390/biom10030447.
24. *Yue T, Zuo S, Bu D, Zhu J, et al.* Aminooxyacetic acid (AOAA) sensitizes colon cancer cells to oxaliplatin via exaggerating apoptosis induced by ROS. *J Cancer.* 2020;11(7):1828-1838. doi: 10.7150/jca.35375.
25. *Ye F, Li X, Sun K, Xu W, et al.* Inhibition of endogenous hydrogen sulfide biosynthesis enhances the anti-cancer effect of 3,3'-diindolylmethane in human gastric cancer cells. *Life Sci.* 2020;261:118348. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118348.
26. *Zuhra K, Panagaki T, Randi EB, Augsburger F, et al.* Mechanism of cystathionine-β-synthase inhibition by disulfiram: The role of bis(N,N-diethyldithiocarbamate)-copper(II). *Biochem Pharmacol.* 2020;182:114267. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114267.
27. *Ascensão K, Dilek N, Augsburger F, Panagaki T, et al.* Pharmacological induction of mesenchymal-epithelial transition via inhibition of H₂S biosynthesis and consequent suppression of ACLY activity in colon cancer cells. *Pharmacol Res.* 2021;165:105393. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105393.
28. *Goubert M, Andriamihaja M, Nübel T, Blachier F, Bouillaud F.* Sulfide, the first inorganic substrate for human cells. *FASEB J.* 2007;21(8):1699-706. doi: 10.1096/fj.06-7407com.

29. Untereiner AA, Pavlidou A, Druzhyina N, Papapetropoulos A, et al. Drug resistance induces the upregulation of H₂S-producing enzymes in HCT116 colon cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2018;149:174-185. doi: 10.1016/j.bcp.2017.10.007.
30. Papapetropoulos A, Pyriochou A, Altaany Z, Yang G, et al. Hydrogen sulfide is an endogenous stimulator of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(51):21972-7. doi: 10.1073/pnas.0908047106.
31. Li L, Rose P, Moore PK. Hydrogen sulfide and cell signaling. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2011;51:169-187.
32. Wu D, Luo N, Wang L, Zhao Z, et al. Hydrogen sulfide ameliorates chronic renal failure in rats by inhibiting apoptosis and inflammation through ROS/MAPK and NF- κ B signaling pathways. *Sci Rep.* 2017;7(1):455. doi: 10.1038/s41598-017-00557-2.
33. Zhou H, Ding L, Wu Z, Cao X, et al. Hydrogen sulfide reduces RAGE toxicity through inhibition of its dimer formation. *Free Radic Biol Med.* 2017;104:262-271. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.01.026.
34. Sen N, Paul BD, Gadalla MM, Mustafa AK, et al. Hydrogen sulfide-linked sulfhydration of NF- κ B mediates its antiapoptotic actions. *Mol Cell.* 2012;45(1):13-24. doi: 10.1016/j.molcel.2011.10.021.
35. Yang G, Zhao K, Ju Y, Mani S, et al. Hydrogen sulfide protects against cellular senescence via S-sulfhydration of Keap1 and activation of Nrf2. *Antioxid Redox Signal.* 2013;18(15):1906-19. doi: 10.1089/ars.2012.4645.
36. Rose P, Moore PK, Ming SH, Nam OC, et al. Hydrogen sulfide protects colon cancer cells from chemopreventative agent beta-phenylethyl isothiocyanate induced apoptosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11(26):3990-7. doi: 10.3748/wjg.v11.i26.3990.
37. Li H, Xu F, Gao G, Gao X, et al. Hydrogen sulfide and its donors: Novel antitumor and antimetastatic therapies for triple-negative breast cancer. *Redox Biol.* 2020 Jul;34:101564. doi: 10.1016/j.redox.2020.101564
38. Dong Q, Yang B, Han JG, Zhang MM, et al. A novel hydrogen sulfide-releasing donor, HA-ADT, suppresses the growth of human breast cancer cells through inhibiting the PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathways. *Cancer Lett.* 2019;455:60-72. doi: 10.1016/j.canlet.2019.04.031.
39. Bertoli C, Skotheim JM, de Bruin RA. Control of cell cycle transcription during G1 and S phases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2013;14(8):518-28. doi: 10.1038/nrm3629.
40. Rose P, Moore PK, Ming SH, Nam OC, et al. Hydrogen sulfide protects colon cancer cells from chemopreventative agent beta-phenylethyl isothiocyanate induced apoptosis. *World J Gastroenterol.* 2005;11(26):3990-7. doi: 10.3748/wjg.v11.i26.3990.
41. Pan Y, Ye S, Yuan D, Zhang J, Bai Y, Shao C. Hydrogen sulfide (H₂S)/cystathionine- γ -lyase (CSE) pathway contributes to the proliferation of hepatoma cells. *Mutat Res.* 2014 May-Jun;763-764:10–8. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2014.03.002.
42. Lu S, Gao Y, Huang X, Wang X. GYY4137, a hydrogen sulfide (H₂S) donor, shows potent anti-hepatocellular carcinoma activity through blocking the STAT3 pathway. *Int J Oncol.* 2014;44(4):1259-67. doi: 10.3892/ijo.2014.2305.
43. Lucarini E, Micheli L, Trallori E, Citi V, et al. Effect of glucoraphanin and sulforaphane against chemotherapy-induced neuropathic pain: Kv7 potassium channels modulation by H₂S release in vivo. *Phytother Res.* 2018 Nov;32(11):2226-2234. doi: 10.1002/ptr.6159.
44. Citi V, Martelli A, Brancalone V, Brogi S, et al. Anti-inflammatory and antiviral roles of hydrogen sulfide: Rationale for considering H₂S donors in COVID-19 therapy. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4931-4941. doi: 10.1111/bph.15230. Mehta, P., Meauley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 395, 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
45. Citi V, Martelli A, Gorica E, Brogi S, et al. Role of hydrogen sulfide in endothelial dysfunction: Pathophysiology and therapeutic approaches. *J Adv Res.* 2020 May 19;27:99-113. doi: 10.1016/j.jare.2020.05.015.
46. Calderone V, Martelli A, Testai L, Citi V, Breschi MC. Using hydrogen sulfide to design and develop drugs. *Expert Opin Drug Discov.* 2016;11(2):163-75. doi: 10.1517/17460441.2016.1122590.
47. Bazhanov N, Ansar M, Ivanciuc T, Garofalo RP, Casola A. Hydrogen Sulfide: A Novel Player in Airway Development, Pathophysiology of Respiratory Diseases, and Antiviral Defenses. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;57(4):403-410. doi: 10.1165/rcmb.2017-0114TR.
48. King AL, Polhemus DJ, Bhushan S, Otsuka H, et al. Hydrogen sulfide cytoprotective signaling is endothelial nitric oxide synthase-nitric oxide dependent. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Feb 25;111(8):3182-7. doi: 10.1073/pnas.1321871111.
49. Renieris G, Katrini K, Damoulari C, Akinosoglou K, et al. Serum hydrogen sulfide and outcome association in pneumonia by the SARS-CoV-2 corona virus. *Shock.* 2020. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001562>.
50. Costantino M, Lampa E, Nappi G. Effectiveness of sulphur spa therapy with politzer in the treatment of rhinogenic deafness. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26(1):7-13. PMID: 18383751; PMCID: PMC2639955.
51. Pouokam E, Althaus M. Epithelial Electrolyte Transport Physiology and the Gasotransmitter Hydrogen Sulfide. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:4723416. doi: 10.1155/2016/4723416.

52. Bhatia M. Role of hydrogen sulfide in the pathology of inflammation. *Scientifica* (Cairo). 2012;2012:159680. doi: 10.6064/2012/159680.
53. Faller S, Hausler F, Goeft A, von Itter MA, et al. Hydrogen sulfide limits neutrophil transmigration, inflammation, and oxidative burst in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Sci Rep*. 2018 Oct 2;8(1):14676. doi: 10.1038/s41598-018-33101-x.
54. Li H, Ma Y, Escaffre O, Ivanciuc T, et al. Role of hydrogen sulfide in paramyxovirus infections. *J Virol*. 2015;89(10):5557-68. doi: 10.1128/JVI.00264-15.
55. Grambow E, Leppin C, Leppin K, Kundt G, et al. The effects of hydrogen sulfide on platelet-leukocyte aggregation and microvascular thrombolysis. *Platelets*. 2017;28(5):509-517. doi: 10.1080/09537104.2016.1235693.
56. Marietta M, Coluccio V, Luppi M. More on: 'COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients'. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(6):1059-1060. doi: 10.1111/bjh.16772.
57. Gojon G, Morales GA. SG1002 and Catenated Divalent Organic Sulfur Compounds as Promising Hydrogen Sulfide Prodrugs. *Antioxid Redox Signal*. 2020;33(14):1010-1045. doi: 10.1089/ars.2020.8060.
58. Kim J, Zhang J, Cha Y, Kolitz S, et al. Advanced bioinformatics rapidly identifies existing therapeutics for patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *J Transl Med*. 2020 Jun 25;18(1):257. doi: 10.1186/s12967-020-02430-9.
59. Zhu L, Yang B, Ma D, Wang L, et al. Hydrogen Sulfide, Adipose Tissue and Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:1873-1886. doi: 10.2147/DMSO.S249605. PMID: 32581562; PMCID: PMC7276333.
60. Yusuf M, Kwong Huat BT, Hsu A, Whiteman M, et al. Streptozotocin-induced diabetes in the rat is associated with enhanced tissue hydrogen sulfide biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;333(4):1146-52. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.06.021.
61. Wu L, Yang W, Jia X, et al. Pancreatic islet overproduction of H₂S and suppressed insulin release in Zucker diabetic rats. *Lab Invest*. 2009;89(1):59-67. doi:10.1038/labinvest.2008.109.
62. Jain SK, Bull R, Rains JL, et al. Low levels of hydrogen sulfide in the blood of diabetes patients and streptozotocin-treated rats causes vascular inflammation? *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(11):1333-1337. doi:10.1089/ars.2009.2956.
63. Suzuki K, Sagara M, Aoki C, Tanaka S, Aso Y. Clinical implication of plasma hydrogen sulfide levels in Japanese patients with Type 2 diabetes. *Inter Med*. 2017;56(1):17-21. doi:10.2169/internalmedicine.56.7403.
64. Feng X, Chen Y, Zhao J, Tang C, et al. Hydrogen sulfide from adipose tissue is a novel insulin resistance regulator. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;380(1):153-159. doi:10.1016/j.bbrc.2009.01.059.
65. Zhang H, Huang Y, Chen S, Tang C, et al. Hydrogen sulfide regulates insulin secretion and insulin resistance in diabetes mellitus, a new promising target for diabetes mellitus treatment? A review. *J Adv Res*. 2020;27:19-30. doi: 10.1016/j.jare.2020.02.013.
66. Kimura H. Physiological role of hydrogen sulfide and polysulfide in the central nervous system. *Neurochem Int*. 2013 Nov;63(5):492-7. doi: 10.1016/j.neuint.2013.09.003.
67. Panthi S, Chung HJ, Jung J, Jeong NY. Physiological Importance of Hydrogen Sulfide: Emerging Potent Neuroprotector and Neuromodulator. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:9049782. doi: 10.1155/2016/9049782. Epub 2016 Jun 20. PMID: 27413423.
68. Tabassum R, Jeong NY, Jung J. Therapeutic importance of hydrogen sulfide in age-associated neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*. 2020;15(4):653-662. doi: 10.4103/1673-5374.266911.
69. Whiteman M, Armstrong JS, Chu SH, Jia-Ling S, Wong BS, et al. The novel neuromodulator hydrogen sulfide: an endogenous peroxynitrite 'scavenger'? *J Neurochem*. 2004 Aug;90(3):765-8. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02617.x.
70. Han Y, Qin J, Chang X, Yang Z, et al. Modulating effect of hydrogen sulfide on gamma-aminobutyric acid B receptor in recurrent febrile seizures in rats. *Neurosci Res*. 2005;53(2):216-9. doi: 10.1016/j.neures.2005.07.002.
71. Lee SW, Hu YS, Hu LF, Lu Q, et al. Hydrogen sulphide regulates calcium homeostasis in microglial cells. *Glia*. 2006;54(2):116-24. doi: 10.1002/glia.20362.
72. Korczyn AD. Vascular contribution to dementia in Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7(1-3):127-30. doi: 10.1159/000285522.
73. Hu LF, Lu M, Tiong CX, Dawe GS, Hu G, Bian JS. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. *Aging Cell*. 2010;9(2):135-46. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00543.x.
74. Tiong CX, Lu M, Bian JS. Protective effect of hydrogen sulphide against 6-OHDA-induced cell injury in SH-SY5Y cells involves PKC/PI3K/Akt pathway. *Br J Pharmacol*. 2010 Sep;161(2):467-80. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00887.x. Erratum in: *Br J Pharmacol*. 2013 Apr;168(8):2011-2.
75. Xue X, Bian JS. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide in Parkinson's disease animal models: methods and protocols. *Methods Enzymol*. 2015;554:169-86. doi: 10.1016/bs.mie.2014.11.015.
76. Cakmak YO. Coffee consumption, smoking, and Parkinson's disease? The beneficial role of hydrogen sulfide. *Mov Disord*. 2016;31(3):429. doi: 10.1002/mds.26526.

77. *Murros KE*. Hydrogen Sulfide Produced by Gut Bacteria May Induce Parkinson's Disease. *Cells*. 2022;11(6):978. doi: 10.3390/cells11060978. PMID: 35326429; PMCID: PMC8946538.
78. *Qu K, Lee SW, Bian JS, Low CM, Wong PT*. Hydrogen sulfide: neurochemistry and neurobiology. *Neurochem Int*. 2008;52(1-2):155-65. doi: 10.1016/j.neuint.2007.05.016.
79. *Aschner M, Skalny AV, Ke T, da Rocha JB, et al*. Hydrogen Sulfide (H₂S) Signaling as a Protective Mechanism against Endogenous and Exogenous Neurotoxins. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(10):1908-1924. doi: 10.2174/1570159X20666220302101854.
80. *Dogaru BG, Munteanu C*. The Role of Hydrogen Sulfide (H₂S) in Epigenetic Regulation of Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):12555. doi: 10.3390/ijms241612555. PMID: 37628735.

Стаття надійшла до редколегії 03.01.2024