БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕМБРАНЫ, 2023, том 40, № 5, с. 306–327

ОБЗОРЫ

УДК 576.3+576.32/36

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И СЕРОВОДОРОДА В ГИБЕЛИ НЕЙРОНОВ И ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ

© 2023 г. С. В. Родькин[a], *, Ч. Д. Нвосу[a]

[a]Донской государственный технический университет, факультет "Биоинженерия и ветеринарная медицина", кафедра "Биоинженерия", Ростов-на-Дону, 344000 Россия

**e-mail: rodkin_stas@mail.ru*

Поступила в редакцию 14.04.2023 г.
После доработки 17.05.2023 г.
Принята к публикации 29.05.2023 г.

Нейродегенерация – сложный прогрессирующий патологический процесс, ведущий к гибели нейронов, который индуцируется различными внешними и внутренними факторами. Нейродегенеративные заболевания, травмы центральной и периферической нервной системы, психические расстройства и ряд других патологических состояний, сопровождаются функционально-структурной деградацией нейронов и их гибелью и являются серьезной проблемой мировой системы здравоохранения, от которой ежегодно становятся инвалидами либо умирают миллионы людей на всей планете. Ситуация осложняется отсутствием селективных клинически эффективных нейропротекторных препаратов. Было показано, что оксид азота (NO) и сероводород (H_2S) активно участвуют в нейродегенерации и клеточной гибели нейронов и глии, однако их роль до конца неясна. В настоящем обзоре рассмотрены NO- и H_2S-зависимые сигнальные механизмы, лежащие в основе патогенеза нейродегенеративных процессов. Рассмотрены перспективы дальнейших исследований роли NO и H_2S в нервной ткани в условиях патологических состояний, связанных с нейродегенерацией.

Ключевые слова: оксид азота, сероводород, нейродегенерация, нейрон, глиальные клетки, окислительный стресс, апоптоз, аутофагия, аксотомия

DOI: 10.31857/S0233475523050067, **EDN:** OMAVEH

ПРОБЛЕМА НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

Нейродегенерация – сложный прогрессирующий патологический процесс, заключающийся в функционально-структурной деградации нервных клеток, который развивается в результате различных факторов, например, травматического повреждения нервной ткани, ряда инфекционных заболеваний, неблагоприятного воздействия окружающей среды, психических и нейродегенеративных заболеваний и т.д. Стоит отметить, что термин "нейродегенеративные заболевания" является лишь частью общего понятия нейродегенерация [1, 2]. Например, при нейротравмах наблюдается деградация нейронов и окружающих глиальных клеток [3–5]. Ряд психических патологий характеризуется атрофическими изменениями коры больших полушарий [2, 6].

Многие работы повествуют о роли таких газотрансмиттеров, как оксид азота (NO) и сероводород (H_2S), в этиологии и патогенезе различных нейродегенеративных процессов. Однако их участие часто носит противоречивый характер и до конца не изучено, что делает данную область исследования особенно актуальной и перспективной. Особый интерес представляет NO- и H_2S-зависимые сигнальные механизмы регуляции процессов деградации аксонов, дендритов, синапсов, нарушения фолдинга белков и митохондриальной дисфункции в нейронах [7–15]. Эти нейропатологические процессы часто приводят к активации программируемой клеточной гибели по типу апоптоза, аутофагии, ферроптоза и пироптоза, в которых также участвуют представленные выше газотрансмиттеры [16–23]. Новые результаты позволят лучше понять молекулярно-клеточные механизмы, реализуемые NO и H_2S, лежащие в основе выживания и гибели нейронов и глии при различных факторах, индуцирующих нейродегенерацию, а также будут способствовать разработке газотрансмиттер-ассоциированных нейропротекторных препаратов нового поколения и более совершенных стратегий терапевтического лечения.

В связи с этим целью настоящего обзора является анализ современных источников, указывающих на основную роль NO и H_2S в молекулярно-клеточных событиях при нейродегенерации и клеточной гибели нейронов и окружающих глиальных клеток при этом патологическом процес-

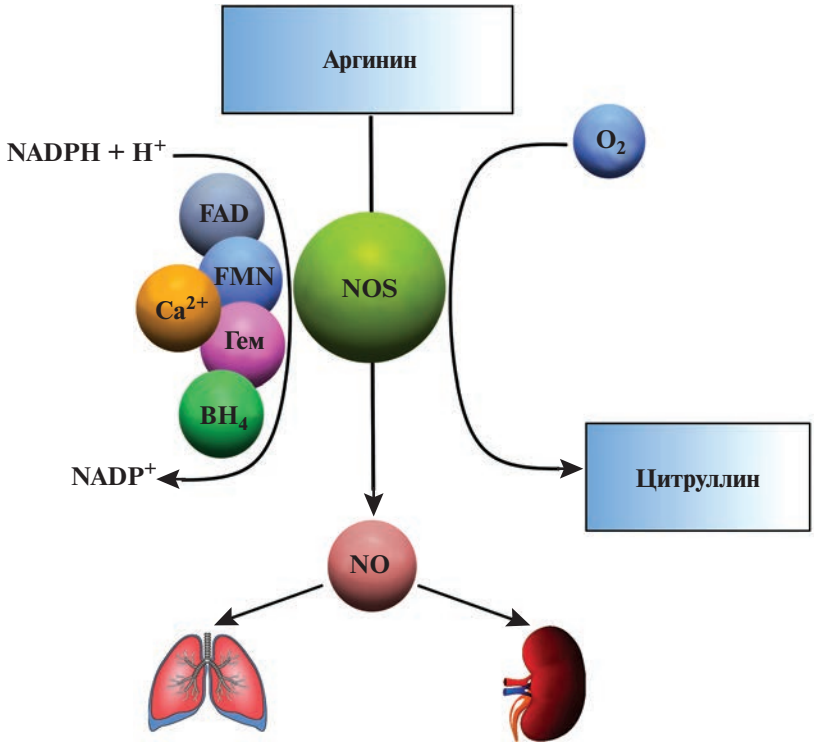

Рис. 1. Схема биосинтеза и катаболизма NO (с изменениями по Rodkin et al., 2023 [54]). NO образуется путем окисления O_2 гуанидиновой группы аргинина NOS с образование цитруллина и NO – реакция монооксигеназного типа. Для активации конститутивных NOS необходим Ca^{2+}. Для работы NOS нужны коферменты и простетические группы: NADPH, FAD, FMN, BH_4 и гем. Выводятся NO и его метаболиты в основном через почки, также возможен путь через легкие.

се. Опираясь в том числе и на результаты, которые были получены нашим научным коллективом, мы постараемся наиболее полно и детально представить многогранную роль данных газотрансмиттеров в общем аспекте этого патологического процесса, и в частности, при травмах периферической нервной системы. Также мы затронем вопросы, касающиеся применения доноров NO и H_2S и ингибиторов ферментов, ответственных за их синтез, в качестве нейропротекторов.

ГАЗОТРАНСМИТТЕРЫ: ОКСИД АЗОТА И СЕРОВОДОРОД

Газотрансмиттеры – сигнальные молекулы газов, синтезирующиеся эндогенно и выполняющие в организме множество функций в норме и при патологических состояниях. Данный класс сигнальных молекул является малыми молекулами, которые легко проникают через биологические мембраны и взаимодействуют с большим количеством вне- и внутриклеточных мишеней. Особый интерес представляют газотрансмиттеры NO и H_2S, которые принимают активное участие в разнообразных процессах в организме, включая нейродегенеративные процессы, связанные с клеточной гибелью нейронов и глиальных клеток. Две противоположности в окислительно-восстановительном потенциале: NO, обладающий свойствами сильного окислителя, и H_2S, мощный восстановитель, могут находиться в оппозиции по своим биологическим эффектам и реализовать общие молекулярно-клеточные сигнальные механизмы [24]. Однако многие научные данные о роли NO и H_2S в нейродегенерации и клеточной гибели нейронов и глиальных клеток носят довольно противоречивый характер, хотя стоит отметить, что чаша весов склоняется в сторону нейропротекции относительно H_2S, и наоборот, в сторону нейродегенерации – относительно NO.

Оксид азота: биосинтез, депонирование, катаболизм

Эпоху газотрансмиттеров, как новых сигнальных молекул, венчает NO, когда в 1986 году Р. Фарчготт установил, что фактором релаксации сосудов является NO [25]. Однако этому открытию предшествовало не менее значимое – в 1965 году А.Ф. Ванин с помощью электронного парамагнитного резонанса обнаружил неизвестный радикал в дрожжевых клетках *S. cerevisiae* и пришел к выводу, что он относиться к NO [24].

Физиологическая внутриклеточная концентрация NO может колебаться в диапазоне 100 пМ – 5 мМ. Однако ранее эта величина устанавливалась около 1 мкМ, что, вероятно, было связано с несовершенством методов для его определения. Стоит также отметить, что уровень NO во многом определяется тканеспецифичностью и клеточной специфичностью, в которой он синтезируется. Даже в нервной ткани в зависимости от локализации разброс может быть довольно большим. При нейропатологических процессах внутриклеточная концентрация NO может значительно изменяться [26].

NO ответственен за разнообразные биологические эффекты, например, расслабление гладких мышц сосудов, нейтрализацию патогенных агентов, нейротрансмиссию, противоопухолевую активность и др. Известны, многочисленные типы клеток, продуцирующие данный газотрансмиттер. Биосинтез NO происходит под действием ферментов NO-синтаз (NOS) путем окисления гуанидиновой группы *L*-аргинина (α1). На сегодняшний день идентифицировано несколько изоформ NOS: нейрональная (nNOS/NOS1), эндотелиальная (eNOS/NOS3), индуцибельная (iNOS/NOS2) и митохондриальная (mtNOS/NOS4) [27, 28]. Структурно-функциональная организация mtNOS пока нечетко идентифицирована [29]. Активация nNOS и eNOS происходит по Ca^{2+}/CaM-зависимому пути, также их пул постоянно присутствует в клетке – они являются конститутивным типом NOS. В отличие от них iNOS экспрессируется в ответ на стресс-реакции в течение нескольких часов и активируется по Ca^{2+}-независимому механизму. В активном состоянии NOS – гомодимерный комплекс. Мономерная структура NOS состоит из оксигеназного домена на N-конце и редуктазного на С-конце полипептидной цепи [27, 30].

NO способен образовывать стабильные соединения и депонироваться в клетках, а также транспортироваться внеклеточно на большие расстояния. S-нитрозотиолы (RSNO) и динитрозильные комплексы железа (DNICs) являются основными депо NO, которые могут влиять на многие процессы в организме [31].

Функции оксида азота в нервной ткани

Нейроны, экспрессирующие NO, широко представлены в центральной (ЦНС) и периферической нервной системе (ПНС). Функции NO в нервной ткани разнообразны: терморегуляция, обоняние, ноцицепторная чувствительность, координация, память, обучение, синаптическая пластичность, нейротрансмиссия и т.д. [32]. При этом в зависимости от локализации NOS в том или ином отделе нервной системы различаются и функции, выполняемые NO. Так, например, в коре мозжечка NO контролирует функциональную гиперемию [33]. Данный газотрансмиттер контролирует высвобождение норадреналина из голубого пятна [34]. NO регулирует cGMP-зависимые протеинкиназы, которые широко экспрессируются в нервной ткани, например, в таламусе [35]. Было показано, NO может регулировать дофамин-стимулированную выработку циклического аденозинмонофосфата (cAMP) через активацию cGMP/PDE2A [36]. Недавние работы показали, что NO широко представлен в афферентных структурах головного мозга и участвует в барорецепции, изменении кровяного давления, тонуса сосудов. Показано, что NO ингибирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [37].

Регуляция синаптической пластичности NO может осуществляться через хорошо известный сигнальный путь NO/GC/cGMP/протеинкиназа G (PKG), в котором NO связывается с гемовым Fe^{2+} гуанилатциклазы (GC) и приводит к ее активации. GC рассматривается, как классическая мишень NO. В результате чего генерируется cGMP, запускающий различные сигнальные механизмы. Стоит отметить, классический сигнальный путь NO в нервной системе заключается в связывании глутамата с NMDA-рецепторами (NMDAR) постсинаптической мембраны, что приводит к активации nNOS и синтезу NO. В результате активируется сигнальный путь NO/GC/cGMP/PKG. При этом PKG фосфорилирует Ca^{2+}-каналы на пресинаптической мембране, замыкая глутамат/NMDA-рецептор/NO-каскад, так как деполяризация пресинаптической мембраны приводит к высвобождению глутамата в межсинаптическое пространство [38]. Кроме этого, NO может регулировать экспрессию белков, связанных с синаптической пластичностью [39], включая механизмы нитрозилирования [40]. NO влияет на транспорт AMPA-рецепторов (AMPAR), являющихся ключевыми рецепторами синаптической передачи [41].

NO участвует в процессах формирования памяти и обучения. Указывается, что в этом процессе участвует NO, синтезируемый в латеральной миндалине [42], префронтальной коре [43] и т.д. В поведенческих экспериментах на улитке *Helix lucorum* было показано, что NO участвует в реконсолидации памяти [44]. NO может связываться гемовой группой HRI (heme-regulated eukaryotic initiation factor eIF2α kinase) [45], участвующей в процессах распознавания предметов [46].

Данный газотрансмиттер может модулировать двигательное поведение, регулируя дофаминергическую, серотонинергическую и холинергическую нейротрансмиссии в полосатом теле [47]. NO играет важную роль в развитии и функциони-

ровании мозжечка, регулируя пластичность в синапсах нейронов Пуркинье [48].

В ПНС NO может контролировать высвобождение медиаторов, работу ионных каналов, изменять уровень вторичных посредников и влиять на процессы экзо- и эндоцитоза синаптических везикул [37]. На периферии многие гладкомышечные ткани иннервируются нитроэргическими нервами, в которых обнаруживается высокий уровень nNOS [27, 37]. Предполагается, что синтезируемый NO в этих нервах стимулирует NO-чувствительную GC в эффекторных клетках [38].

Нарушение NO-зависимых сигнальных путей лежит в основе патогенеза многих нейродегенеративных заболеваний, психических расстройств и нейротравм различного генеза.

Сероводород: биосинтез, депонирование, катаболизм

В 1996 году был открыт эндогенный синтез H_2S в нервной ткани головного мозга. Реакция осуществлялась с помощью фермента цистатионин-β-синтазы. В результате была постулирована его роль в нейромодуляции [49, 50]. Данный мессенджер существует в клетке в виде газообразных молекул либо бисульфида натрия. H_2S депонируется в виде сульфгемоглобина, а также в комплексе белков, содержащих комплекс железо–сера, и сульфана-серного депо, который включает гидродисульфиды/персульфиды [51].

Концентрация сульфидов в нервной ткани млекопитающих колеблется в пределах в 50–160 мкМ, что говорит о важной роли эндогенного H_2S в организме [52]. Сообщается, что концентрация свободного H_2S составляет 30–100 мкМ во всех тканях. Однако есть исследования демонстрирующие, что уровень несвязанного H_2S на самом деле колеблется в районе 15 нМ [53]. При этом уровень H_2S сильно изменяется при различных патологических состояниях. Обычно при нейродегенеративных процессах наблюдается уменьшение концентрации H_2S в нейронах и глиальных клетках [19, 54].

L-Цистеин и цистин являются основными источниками H_2S в организме. На сегодняшний день известно, как минимум, три фермента, под влиянием которых происходит синтез H_2S: цистатионин-β-синтаза (CBS), цистатионин γ-лиаза (CSE) и 3-меркаптопируват сульфуртрансфераза (MST) в комплексе с цистеинаминотрансферазой (CAT) (рис. 2) [30, 50, 55].

CBS состоит из 4 субъединиц, которые включают три домена. N-концевой домен необходим для связывания гемом кофактора. Каталитический домен имеет сайт связывания для пиридоксальфосфата (PLP). C-концевой регуляторный домен содержит две области (CBS1 и CBS2), ответственные за димеризацию. CBS преимущественно экспрессируется в головном мозге, а также в ряде других органов. В основном локализован в цитоплазме, но может транслоцироваться в ядро и митохондрии [56, 57].

CSE может действовать в тримерной либо тетрамерной форме. Мономер CSE состоит из двух доменов: большого N-концевой домена, связывающего пиридоксальфосфат (PLP), и малого C-концевого домена. CBS и CSE участвуют в одном пути транссульфурации, являющегося основным источником эндогенного цистеина и H_2S [58].

Катаболизм H_2S осуществляется через окисление и метилирование. Окисление H_2S в основном протекает в митохондриях до сульфата с промежуточными продуктами: персульфидом (RSSH), сульфитом (SO_3^{2-}) и тиосульфатом ($S_2O_3^{2-}$). В результате основная часть H_2S выводится с мочой в форме сульфата. Стоит отметить, что в головном мозге существует дефект окисления сульфидов. Так, при введении доноров H_2S его окисление наблюдалось максимально в печени, сердце и почках, но не в нервной ткани головного мозга. Поэтому вопрос об окислительном пути катаболизма H_2S в нейронах остается открытым [51, 59].

Метилирование H_2S происходит в цитоплазме до диметилсеры. Метилирование H_2S протекает значительно медленнее его окисления, поэтому не является основным путем катаболизма H_2S [60]. Также H_2S может выделяться через легочную ткань (рис. 2) [51].

Функции сероводорода в нервной ткани

H_2S выполняет в нервной ткани большое количество различных функций. Было установлено, что H_2S усиливает долговременную потенциацию в гиппокампе через активацию NMDA-рецептора, что влияет на процессы обучения и памяти [61, 62]. В нейронах H_2S участвует в синтезе cAMP, активируя аденилатциклазу (AC) [50]. H_2S играет важную роль в процессах нейрогенеза и посттравматичской регенерации через активацию различных сигнальных путей. Данный газотрансмиеттер способствует пролиферации и дифференцировки нейрональных стволовых клеток [63]. В частности, H_2S может усиливать нейрогенез при повреждении нервной системы через ингибирование сигнального пути IRAK-1/GSK3β/AKT и усиления экспрессии Nestin, GFAP, IL-6, NeuN, TUJ-1, MAP-2 и BDNF [64]. Кроме этого, H_2S регулирует уровень ряда нейротрофических факторов в норме и при патологических состояниях [65, 66].

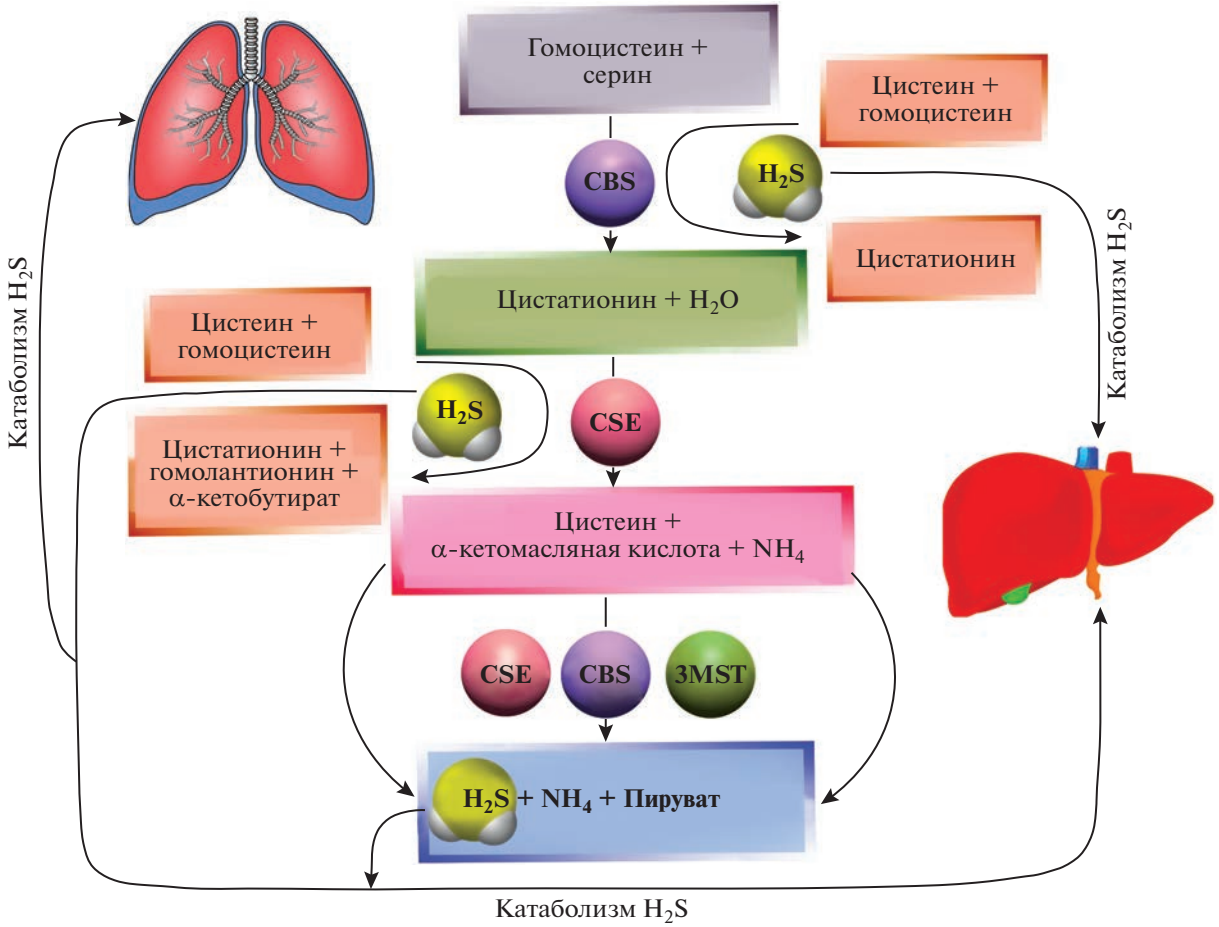

Рис. 2. Схема биосинтеза и катаболизма H_2S. В образовании H_2S участвует три фермента: цистатионин-β-синтаза (CBS), цистатионин γ-лиаза (CSE) и 3-меркаптопируват сульфуртрансфераза (MST). Синтезированные H_2S подвергается катаболизму в печени путем окисления и метилирования и выводиться с мочой через почки. Также удаляться H_2S может путем выдоха через легкие.

H_2S участвует в процессах возбуждения и торможения в головном мозге. Известно, что H_2S модулирует активность АТР-зависимых K^+-каналов (КАТР-каналы). Их активация приводит к гиперполяризации, снижению возбудимости и угнетению нейронов. Так, например, в дорзальном ядре шва, гиппокампе и гипоталамусе H_2S участвует в гиперполяризации нейронов, увеличивая приток K^+ через КАТР-каналы. H_2S может повышать уровень рецепторов γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) на пресинаптических и постсинаптических клеточных мембранах [67].

Было показано, что данный газотрансмиттер вызывает выход Ca^{2+} из внутриклеточных депо и Ca^{2+}-волны в астроцитах и нейронах гиппокампа. H_2S может увеличивать внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} путем активации Ca^{2+}-каналов L-типа в нейронах мозжечка. В ядре одиночного тракта H_2S также вызывает увеличение импульсной активности по Ca^{2+}-зависимому пути. Ингибирование CBS приводит к снижению величины синаптических токов и цитоплазматического Ca^{2+} [68].

H_2S непосредственно участвует в регуляции уровней нейромедиаторов в ЦНС и ПНС в норме и при патологических состояниях. Так, было показано, что доноры H_2S повышают уровень серотонина в полосатом теле и модулируют баланс между ГАМК и глутаматом в моделях болезни Паркинсона у грызунов [69]. В недавнем исследовании на трансгенных *C. elegans* было обнаружено, что H_2S значительно повышает уровень дофамина [70]. H_2S участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарной системы, в частности, в выбросе кортикотропин-релизинг гормона [68].

В ПНС H_2S может стимулировать капсаицин-чувствительные нервные окончания, индуцируя высвобождение вещества Р и нейрокинина А [68]. Также H_2S усиливает высвобождение медиатора и контролирует процессы экзо- и эндоцитоза си-

наптических везикул в двигательных нервных окончаниях [71, 72].

H_2S участвует в процессах восстановления гематоэнцефалического барьера [73] и уменьшает отек головного мозга [19]. H_2S уменьшает ранние повреждения головного мозга, повышает моторную функцию и уменьшает корковые нарушения после травматического повреждения нейронов [74].

Изменение уровня и нарушение метаболизма H_2S было зафиксировано при развитии нейродегенеративных заболеваний, например, при болезни Альцгеймера и Паркинсона [75], травматических повреждениях нервной системы [76], ряда психических расстройств [77], инсульте [78] и т.д.

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И СЕРОВОДОРОДА В НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССАХ

Нейровоспаление и окислительный стресс

Нейровоспаление – это воспалительная реакция в нервной ткани, при которой происходит активация глиальных клеток, рекрутирование нейтрофилов и макрофагов, значительное увеличение цитокинов, хемокинов, интенсификация свободнорадикальных процессов и т.д. [79, 80]. В свою очередь, окислительный стресс развивается в результате нарушения динамического равновесия между оксидантной/антиоксидантной системой в сторону чрезмерного повышения свободнорадикального окисления [81].

Нейровоспалительная реакция и окислительный стресс характерны для многих нейродегенеративных процессов [54, 82, 83]. При этих патологических процессах происходит потеря пре- и постсинаптических белков, деградация синапсов [54], аксонов [84], дендритов [85], развивается митохондриальная дисфункция [86] и ряд других функционально-деструктивных изменений нейронов.

NO и H_2S играют одну из ключевых ролей в нейровоспалении и окислительном стрессе. Повышенная продукция NO увеличивает адгезию лейкоцитов к эндотелию кровеносных сосудов [87], их проницаемость [88] и миграцию лейкоцитов во внеклеточное пространство [89]. Однако базовый уровень NO, наоборот, ингибирует адгезию лейкоцитов [87]. NO может усиливать воспаление путем увеличения экспрессии провоспалительных цитокинов [90]. H_2S может снижать нейровоспаление через ингибирование окислительного стресса, NF-κB, адгезию лейкоцитов к эндотелию, фактора некроза опухоли (TNF, tumor necrosis factor), интерлейкина-1 β (IL-1 β) (рис. 3) [74]. Данный газотрансмиттер может снижать уровень iNOS путем активации гемоксигеназы (HO-1) в макрофагах [91], а также повышать продукцию eNOS в эндотелиальных клетках [92].

Стоит отметить, что цитопротекторные и цитотоксические эффекты NO при воспалении и окислительном стрессе во многом определяются синтезирующей его NOS. Считается, что умеренная продукция NO, осуществляющаяся nNOS и eNOS, способна защищать клетки, в то время как активация iNOS, которая генерирует высокий уровень NO, часто ассоциирована с цитотоксическими последствиями [93]. Это связано с тем, что при высокой концентрации NO может взаимодействовать с супероксид анион-радикалом (O_2^-) с образованием свободного радикала пероксинитрита ($ONOO^-$), который обладает высоким цитотоксическим потенциалом. $ONOO^-$ нитрирует аминокислоты и окисляет белки, липиды, нуклеиновые кислоты [94]. Эти процессы приводят к увеличению перекисного окисления липидов (ПОЛ), истощению запасов ATP, нарушению работы Ca^{2+}-каналов и митохондрий, деструкции цитоскелета, прогрессированию воспаления, и в конечном итоге к клеточной гибели [95]. Напротив, H_2S повышает уровень внутриклеточного восстановленного глутатиона (GSH), являющегося основным антиоксидантом в клеточной защите от окислительного стресса, а также может регулировать активность антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (SOD), каталазы (CAT) и глутатионпероксидазы (GPx) [96]. Кроме этого, H_2S может увеличивать уровень Trx-1 (рис. 3), который представляет собой оксидоредуктазу, выполняющую большое количество функций, включая защиту от окислительного стресса [97].

NO может взаимодействовать с H_2S, образуя крайне реактивное соединение – нитроксил (HNO), который активно взаимодействует с тиоловыми группами белков, инициируя образование дисульфидных связей. Кроме этого, HNO взаимодействует с GSH с образованием дисульфида глутатиона и сульфинамида глутатиона, что в конечном итоге усугубляет окислительный стресс и воспаление [98].

Известно, что NO и $ONOO^-$, синтезируемые iNOS, нитрируют бета-амилоид (Aβ) и стимулируют его агрегацию в амилоидные бляшки [83]. Однако дефицит eNOS может способствовать развитию болезни Альцгеймера. Так, у мышей $eNOS^{-/-}$ значительно увеличивались уровни APP, BACE1 и Aβ. Нейропротекторный эффект eNOS, вероятно, связан с улучшением церебрального кровоснабжения через регуляцию sGC/cGMP в гладкомышечных клетках сосудов головного мозга [99]. Повышение уровня iNOS увеличивает гибель нейронов при болезни Альцгеймера [100]. Сообщается, что экспрессия nNOS и iNOS микроглией способствует нейротоксичности при болезни Паркинсона [101]. Напротив, применение доноров H_2S уменьшало уровень BACE1, PS1 через сигнальный путь PI3/Akt и Aβ [102]. Также до-

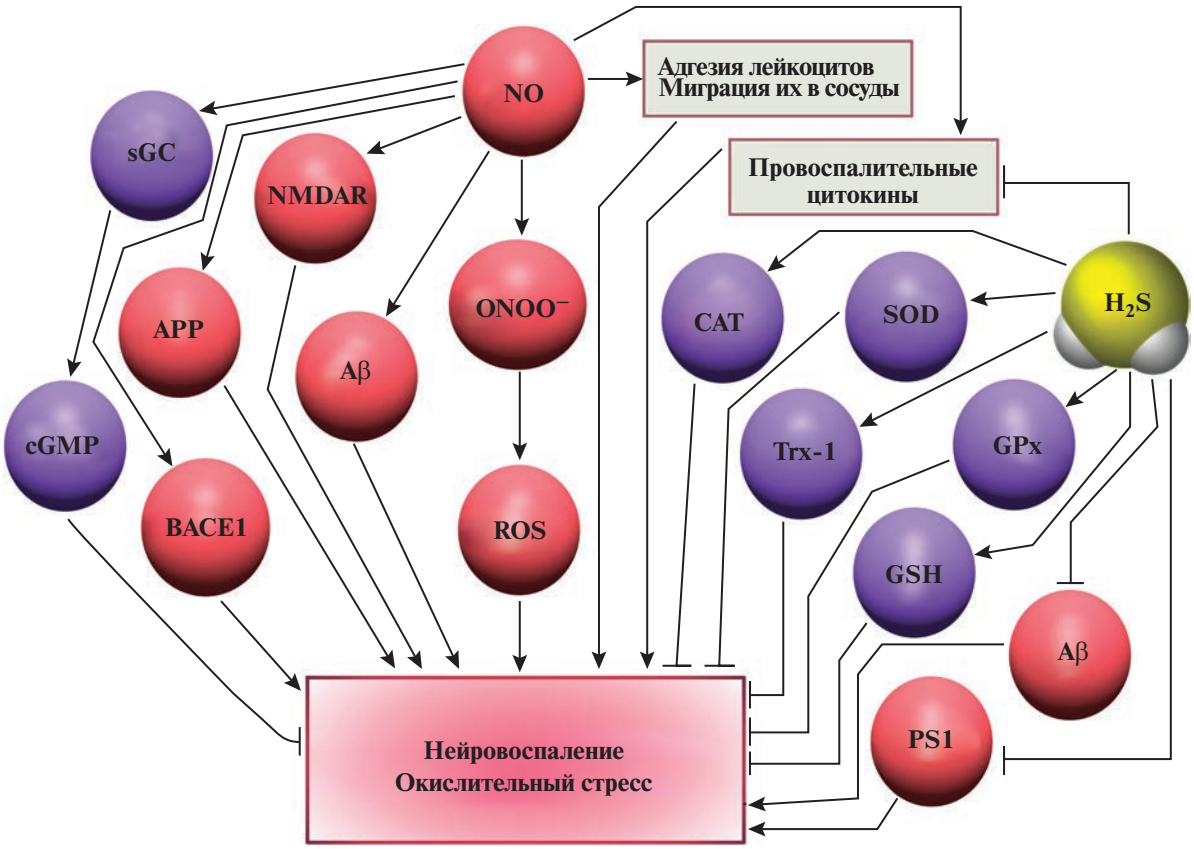

Рис. 3. Схема NO- и H_2S-зависимых сигнальных путей, контролирующих нейровоспаление и окислительный стресс (с изменениями по Rodkin et al., 2023 [54]). Линии с острым концом – положительная регуляция, с тупым концом – отрицательная.

казано, что H_2S, регулируя уровень GSH, обеспечивает антиоксидантную защиту при повреждении головного [103] и спинного мозга [104]. В свою очередь, NO может усиливать окислительный стресс в нервных и глиальных клетках при нейротравмах через активацию NMDA-рецептора и через свободнорадикальные продукты своего метаболизма (рис. 3) [105].

В нашем исследовании в модели фотоокислительного стресса на рецепторе растяжения рака *Astacus leptodactylus*, состоящего из двух нейронов, окруженного оболочкой из сателлитных глиальных клеток, было показано, что происходит мощная генерация NO, как благодаря nNOS, так и, возможно, iNOS, экспрессия которой может носить частично конститутивный характер (рис. 4). Причем за генерацию NO в большей степени были ответственны глиальные клетки, что свидетельствует о важной роли данных NOS в прогрессировании окислительного стресса и клеточной гибели [106].

Таким образом, высокий уровень NO, генерируемый в первую очередь iNOS [93], может приводить к прогрессированию нейровоспаления и окислительного стресса путем усиления адгезии лейкоцитов к сосудистому эндотелию [87], экспрессии провоспалительных цитокинов [90], ПОЛ, истощению запасов АТР [95], образования $ONOO^-$ [94] и белков, участвующих в нейротоксических эффектах [83] т.д. В свою очередь, H_2S проявляет цитопротекторные свойства через активацию ряда ферментов антиоксидантной защиты [96, 97], повышение уровня GSH [96], ингибирование NF-κB и провоспалительных цитокинов [74], а также может регулировать уровень NO [92].

Нарушение фолдинга белков

Фолдинг белков – это сложный процесс, в результате которого полипептидная цепь достигает своей трехмерной структурной конформации, обретая завершенный структурно-функциональный профиль [107]. В этом процессе активно участвуют белки теплового шока, известные как шапероны, которые помогают приобрести полипептидной цепи нужную пространственную ориентацию [108]. Неправильный фолдинг белков приводит к образованию внутри- и внеклеточных фибриллярных белковых агрегатов, что лежит в основе патогенеза нейродегенеративных заболе-

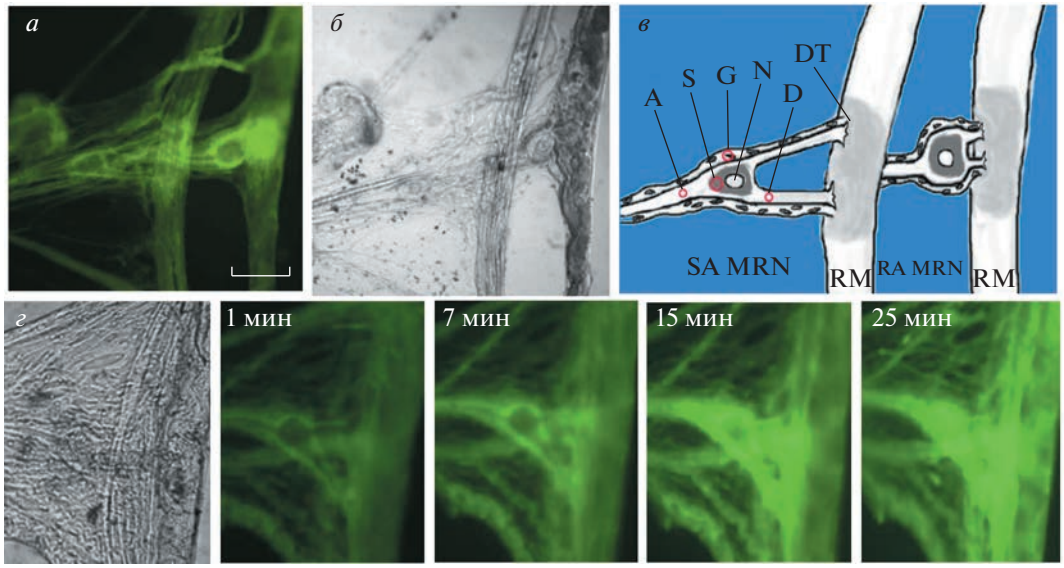

Рис. 4. Генерация NO при фотоокислительном стрессе в механорецепторном нейроне. *а* – Флуоресцентное изображение изолированного рецептора растяжения рака (PPP), окрашенного NO-чувствительным флуоресцентным зондом DAF-2DA. *б* – Изолированный PPP в проходящем свете. *в* – Схема PPP: A – аксон; S – сома; G – многослойная глиальная оболочка; N – ядро нейрона; DT – дендритное дерево; D- дендриты; RM – рецепторная мышца. *г* – Динамика генерации NO в PPP при фотоокислительном стрессе в разные промежутки времени с окраской DAF-2DA. Масштабный отрезок: 100 (*а*) и 50 мкм (*г*).

ваний [109]. Кроме этого, нарушение протеосомной системы приводит к накоплению неправильно уложенных белков, что приводит к вышесказанным патологическим состояниям [110]. На сегодняшний день известно, что NO и H_2S могут участвовать в фолдинге белков. Однако этот процесс пока плохо изучен.

S-Нитрозилирование белков может приводить к аномальной их укладке [7]. Изначально процесс S-нитрозилирования был описан относительно регулирования активности NMDA-рецепторов. Впоследствии оказалось, что количество молекулярных мишеней этого процесса гораздо больше. В исследовании было также показано, что неправильный фолдинг белков может быть вызван S-нитрозилированием с дальнейшим окислением цистеиновых аминокислотных остатков в полипептидной цепи [8]. Известно, что убиквитин-лигаза E3 Parkin, служащая для убиквитинирования белков для их последующей протеосомной деградации, играет важную роль в патогенезе нейродегеративных заболеваний. S-нитрозилирование Parkin снижает его ферментативную активность, что способствует накоплению неправильно свернутых белков и гибели нейронов [111]. NO может регулировать активность белковой дисульфид-изомеразы (PDI), шаперонового фермента эндоплазматического ретикулума (ЭР), который катализирует образование и разрыв дисульфидных связей между остатками цистеина в белках в процессе их фолдинга. S-нитрозилирование PDI ингибирует его каталитическую активность. В результате происходит накопление аномальных белков на фоне усиления стресса ЭР (рис. 5*а*) [112, 113].

H_2S может связываться с белками Tau, основного компонента нейрофибриллярных клубочков (NFT), и повышать его активность [9]. Гиперфосфорилирование Tau приводит к возникновению NFT и лежит в основе развития ряда нейродегенеративных заболеваний. Однако H_2S может предотвращать этот процесс за счет сульфгидрирования GSK3β [9]. H_2S ингибирует стресс ЭР (ERS) и последующую, так называемую реакцию развернутых белков (UPR) через ингибирование ПОЛ, окислительного стресса, повышение уровня SIRT1, активацию сигнального пути BDNF/TrkB [114]. Кроме этого, сульфгидрирование Parkin заметно повышает его каталитическую активность и снижает нейротоксичность при болезни Паркинсона (рис. 5*а*) [115].

Таким образом, NO может нарушать фолдинг белков путем S-нитрозилирования NMDA-рецептора [8], Parkin [111] и PDI [112, 113]. Однако H_2S, наоборот, способен предотвращать накопление неправильно свернутых белков, регулируя активность Tau [9], Parkin [115], SIRT1, BDNF/TrkB и ингибируя ERS, ПОЛ, окислительный стресс [114].

Митохондриальная дисфункция

Митохондриальная дисфункция лежит в основе патофизиологии многих нейродегенеративных

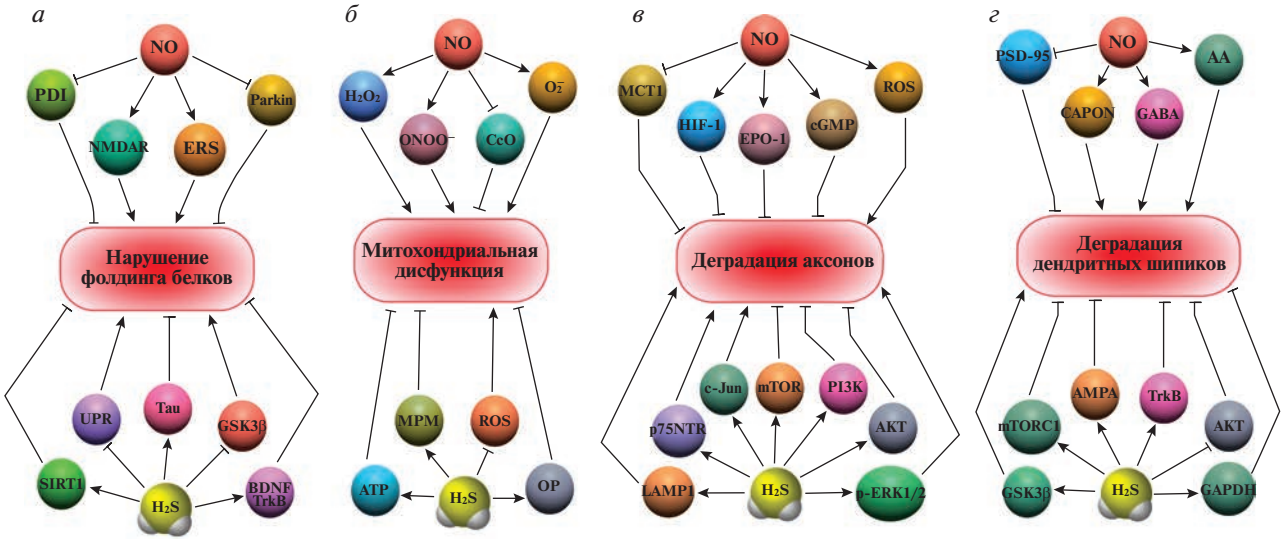

Рис. 5. Схема NO- и H_2S-зависимых сигнальных путей, контролирующих нарушение фолдинга белков (*а*), митохондриальную дисфункцию (*б*), деградацию аксона (*в*) и дендритных шипиков (*г*). Линии с острым концом – положительная регуляция, с тупым концом – отрицательная.

процессов. Усиление процессов окислительного стресса может приводить к рассогласованию работы митохондриальных комплексов цепи переноса электронов, нарушать митохондриальный Ca^{2+}-гомеостаз, способствовать накоплению соматических мутаций в митохондриальных ДНК (мтДНК) и т.д. [116]. $NO/ONOO^-$ существенно влияет на митохондриальную дисфункцию в нейронах, приводит к высвобождению глутамата с последующим связыванием с NMDA-рецепторами и активацией nNOS, что влечет за собой стойкое повреждение дыхательной цепи и клеточную гибель [10]. NO или его свободнорадикальные продукты могут стимулировать в митохондриях продукцию O_2^-, перекиси водорода (H_2O_2), $ONOO^-$, а также обратимо и необратимо ингибировать цитохром с-оксидазу (CcO) и индуцировать пермобилизацию митохондриальной мембраны и повреждать мтДНК (рис. 5*б*) [117].

H_2S защищает митохондрии от структурно-функциональной деградации. Было показано, что H_2S предотвращает снижение мембранного потенциала митохондрий (MPM) [118]. Данный газотрансмиттер может служить энергетическим субстратом для поддержания синтеза ATP в условиях стресс-реакций. CSE может транслоцироваться из цитоплазмы в митохондрии при гипоксии, повышая энергетическую емкость митохондрий за счет усиления окислительного фосфорилирования (OP). Конечно, несомненна роль H_2S в ингибировании митохондриальной дисфункции путем снижения окислительного стресса и захвата активных форм кислорода (АФК) (рис. 5*б*) [119].

Таким образом, NO может приводить к митохондриальной дисфункции в нейронах через активацию NMDA-рецептора/nNOS/$NO/ONOO^-$ [10], усиление продукции O_2^-, H_2O_2, ингибирование CcO и повреждение мтДНК [117]. Обратный эффект оказывает H_2S, уменьшая уровень окислительного стресса и повышая энергетическую емкость митохондрий [119].

Аксональная дегенерация

Дегенерация аксона происходит при многих нейродегенеративных состояниях. Однако молекулярно-генетические механизмы этого процесса до сих пор остаются плохо изученными. При этом морфологическая и молекулярно-биохимическая картина деградации аксонов при нейродегенеративных заболеваниях во многом схожа с такими патологическими состояниями, как инсульт, нейротравмы центрального и периферического генеза, рассеянного склероза, глаукомы и т.д. Валлеровская дегенерация, характеризующаяся разрушением дистального участка аксона при разрыве, т.е. аксотомии, является наиболее хорошо изученным и классическим процессом дегенерации аксонов [120]. При этом, если не происходит восстановления нервной связи поврежденного аксона со своей мишенью, то нейрон структурно-функционально деградирует и погибает [3]. Известно, что NO и H_2S участвует в процессах, связанных с дегенерацией аксона, при различных патологических состояниях.

NO может препятствовать процессу ремоделирования аксона, усиливая его дегенерацию. На модели аксотомии ганглиозных клеток сетчатки

было показано, что NO усиливает ретроградную дегенерацию аксонов, приводя к гибели нейронов [121]. При рассеянном склерозе NO подавляет монокарбоксилатный переносчик-1 (MCT1) в олигодендроцитах, усиливая процессы деструкции аксонов (рис. 5*в*) [122]. NO может вызывать блокаду проводимости в аксонах, усиливая валлеровскую дегенерацию [123]. Сообщается, что NOS играют центральную роль в демиелинизации в ЦНС. Часто они осуществляют положительную регуляцию этого процесса [124]. Повышение уровня iNOS наблюдалось в шванновских клетках при боковом амиотрофическом склерозе [11].

Однако есть данные свидетельствующие, что NO может ингибировать аксональную деградацию. Мыши $nNOS^{-/-}$ более уязвимы к периферическим нейропатиям относительно контрольной группы животных. Введение доноров NO могут предотвращать деградацию аксонов нейронов задних корешков спинного мозга. Предполагается, что NO-зависимая защита аксонов реализуется через активацию фактора гипоксии-1 (HIF1) и последующей транскрипции эритропоэтина (EPO) в шванновых клетках [125]. Передача сигналов через NO/sGC/cGMP является важным механизмом в регенерации аксонов (рис. 5*в*) [126].

H_2S может приводить к деструкции миелиновой оболочки и привлечению макрофагов, позитивно влиять на дедифференцировку и пролиферацию шванновских клеток при валлеровской деградации путем регулирования LAMP1, p75NTR, c-Jun and p-ERK1/2 [12]. Однако другими авторами было показано, что H_2S может способствовать ремиелинизации и регенерации аксонов через активацию сигнального пути PI3K/AKT/mTOR при черепно-мозговой травме (рис. 5*в*) [127].

Таким образом, NO может усиливать дегенерацию аксонов [122–124] либо препятствовать этому процессу через активацию HIF1 и EPO [125] и NO/sGC/cGMP [126]. Роль H_2S также неоднозначна в деструкции миелиновой оболочки [12, 127].

Деградация дендритных шипиков

Дендритные шипики являются небольшими выступами на дендритной мембране, где формируется контакт с соседними аксонами для получения синаптического сигнала. Они очень пластичны, их размер и форма меняется в зависимости от активности нейронов. Характерным признаком является постсинаптическая плотность, характеризующаяся расположением каналов, рецепторов киназ/фосфатаз, удерживаемых соответствующими каркасными белками. Нейродегенеративные процессы характеризуются потерей синапсов и элиминацией дендритных шипиков [128].

Было обнаружено, что дендритные шипики содержат nNOS и eNOS [13]. Взаимодействие nNOS с белком постсинаптической плотности-95 (PSD95) негативно влияет на регенерацию нейронов и образование дендритных шипиков [129]. Усиление связывания nNOS со своим адаптерным белком CAPON, карбоксиконцевой лиганд PDZ, увеличивалось в моделях Альцгеймера и приводило к элиминации дендритных шипиков [130]. В исследовании улучшение нейропластичности при ишемии головного мозга было достигнуто путем диссоциации nNOS–PSD95, вызванной инъекцией рекомбинантного белка Tat-nNOS-N_{1-133}. Наблюдалось увеличение синаптогенеза и плотности дендритных шипиков в результате ингибирования активации астроцитов (AA) и продукции ГАМК (GABA) (рис. 5*г*) [14].

H_2S может защищать дендритные шипики от деградации путем активации сигнального каскада mTORC1/TrkB/AMPA [15]. При этом сообщается, что H_2S при нейровоспалении сульфгидрирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу (GAPDH) в дендритах, приводя к ее связыванию с лигазой E3 Siah, которая, в свою очередь, взаимодействует с PSD95, вызывая его деградацию через убиквитинирование [131]. Кроме этого, избыточная продукция H_2S может сульфгидрировать AKT, нарушая его связывание и фосфорилирование GSK3β. В результате происходит гиперфосфорилирование GSK3β белка Tau, который начинает накапливаться в дендритных шипиках, вызывая синаптическую дисфункцию (рис. 5*г*) [132].

Таким образом, взаимодействие nNOS с PSD95 и CAPON может приводить к деградации дендритных шипиков [14, 129, 130]. В свою очередь, H_2S препятствует этому процессу через активацию mTORC1/TrkB/AMPA [15] либо способствует через сульфгидрирование GAPDH [131] и AKT [132].

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И СЕРОВОДОРОДА В ПРОГРАММИРУЕМОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ НЕЙРОНОВ И ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПРИ НЕЙРОТРАВМАХ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Апоптоз

Апоптоз – основная форма программируемой клеточной гибели, для которой характерен распад клетки на отдельные апоптотические тельца, ограниченные плазматической мембраной, в результате активации сложного молекулярно-биохимического каскада. Апоптоз является неотъемлемым звеном нормального развития и функционирования организма. Однако избыточность этого процесса становится негативным фактором в патогенезе многих заболеваний [133]. На сего-

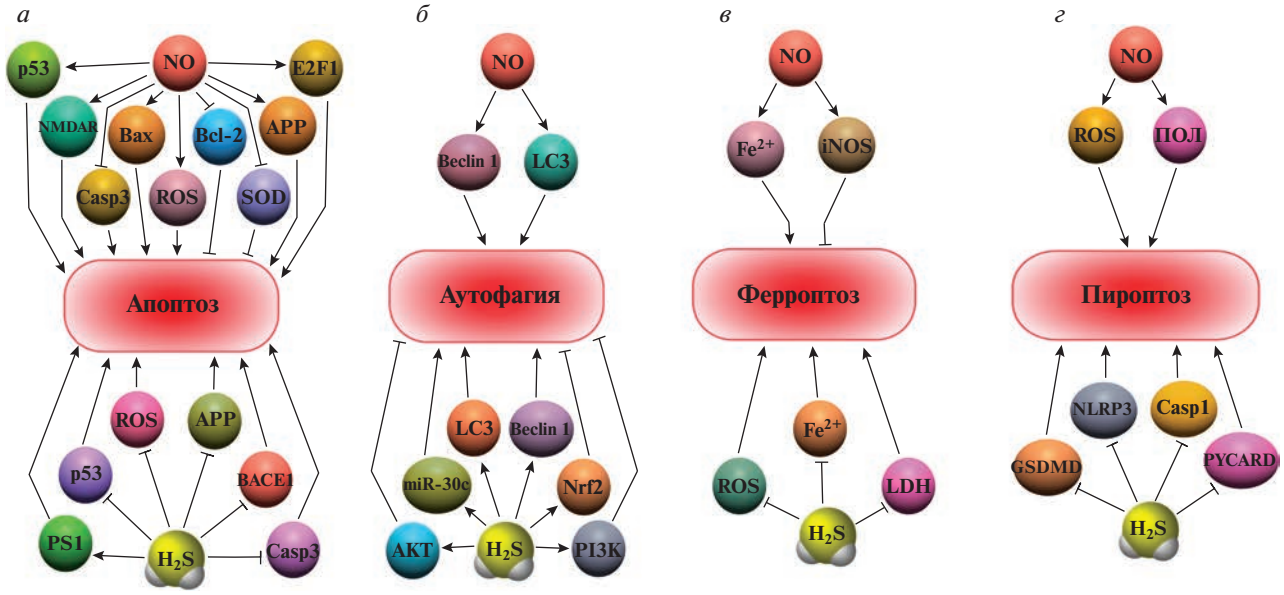

Рис. 6. Схема NO- и H_2S-зависимых сигнальных путей, контролирующих апоптоз (*а*), аутофагию (*б*), ферроптоз (*в*) и пироптоз (*г*). Линии с острым концом – положительная регуляция, с тупым концом – отрицательная.

дняшний день доказано, что NO и H_2S являются важнейшими регуляторами апоптоза в норме и при различных патологических состояниях.

Известно, в силу своей свободнорадикальной природы NO может нарушать работу антиоксидантной системы и приводить к нитрозильному стрессу [94], который затем ведет к интенсификации ПОЛ, истощению пула АТР, нарушению функции Ca^{2+}-каналов, деструкции цитоскелета, митохондриальной дисфункции и т.д., что в конечном итоге может запустить апоптоз [95]. Также гиперпродукция NO может вызывать Ca^{2+}-эксайтотоксичность путем активации NMDA-рецепторов (рис. 6*а*). В результате происходит Ca^{2+}-перегрузка клетки, увеличение проницаемости внешней митохондриальной мембраны и выход из митохондрий в цитоплазму цитохрома с и факторов, реализующих апоптоз [16]. Однако существуют и более тонкие NO-зависимые сигнальные механизмы, реализующие данный вид клеточной гибели. Они основываются на модулировании экспрессии и локализации проапоптических белков путем прямого связывания с ними. Противоположную роль играет H_2S, который в большей степени смещает “баланс клеточной судьбы” в строну выживания, реализуя антиапоптотические эффекты [17].

Так, например, в своей недавней работе мы изучили влияние NO и, в частности, продукцию его iNOS, на экспрессию и локализацию белка p53 в нейронах и глиальных клетках ганглиев задних корешков (DRG) спинного мозга крысы при перерезке седалищного нерва (рис. 7) [134]. Известно, что p53, известный как опухолевый супрессор или “страж генома”, является важнейшим регулятором внутриклеточных процессов, связанных с репарацией ДНК, клеточным циклом, метаболизмом, а также апоптотическим сигналингом. Белок p53 занимает ключевую позицию в патогенезе различных патологических состояний, включая нейродегенеративные болезни и нейротравмы [5].

Нам удалось показать, что аксотомия приводит к выходу p53 из ядра в цитоплазму, где он, вероятно, связывается с митохондриями и запускает апоптоз не транскрипционно-зависимым путем. Использование NO-донора нитропруссида натрия (SNP) приводило к значительному ядерному депонированию p53 в ядрах и менее выраженному в цитоплазме нейронов, а также в кариоплазме глиальных клеток через 4 и 24 ч после аксотомии. Применение селективного ингибитора iNOS гемисульфата S-метилизотиомочевины (SMT), наоборот, увеличивало ядерно-цитоплазматическую транслокацию. Нам удалось показать, что уровень iNOS увеличивается не только в цитоплазме, но и в ядре в клетках DRG в условиях аксонального стресса (рис. 7). Кроме этого, SNP увеличивал апоптоз нейронов и глиальных клеток через 24 ч и 7 сут после травмы, а SMT оказывал нейропротекторный эффект (рис. 8). Причем использование SNP приводило к повышению проапоптотического белка Bax и особо не влияло на экспрессию антиапоптотического белка Bcl2 в клетках DRG, обратный эффект достигался с помощью введения экспериментальным животным SMT [134].

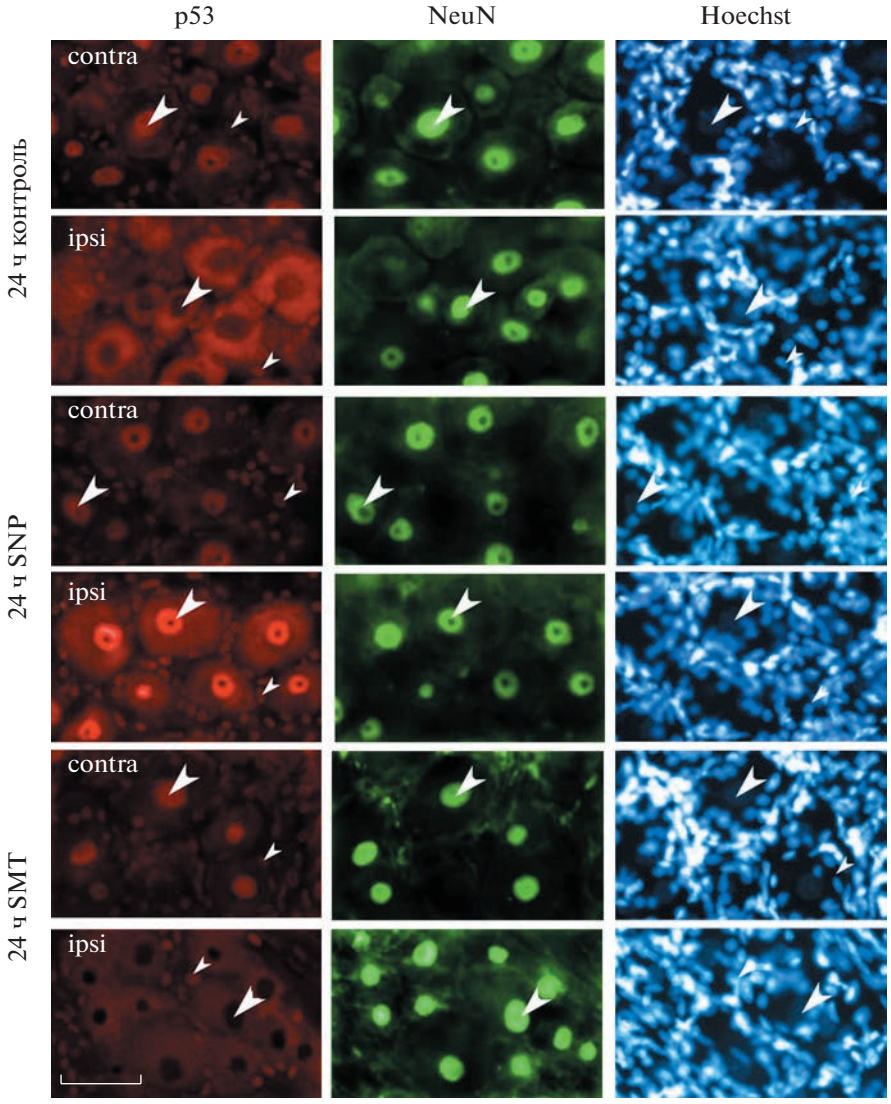

Рис. 7. Иммунофлуоресцентная микроскопия: экспрессия p53 в нейронах DRG крыс контрольной группы и экспериментальных групп животных, которым вводили SNP и SMT через 24 ч после перерезки седалищного нерва. Масштабный отрезок – 50 мкм; ipsi – аксотомированный ипсилатеральный ганглий, contra – контралатеральный контрольный ганглий. NeuN – маркер ядер нейронов; Hoechst – краситель, который визуализирует ядра всех клеток.

NO может повышать уровень p53 через связывание с сайтами фосфорилирования p53, что приводит к нарушению его взаимодействия с E3-убиквитинлигазой Mdm2, являющейся основным негативным регулятором данного фактора транскрипции [135]. Кроме этого, NO может вызывать значительное ингибирование ядерного экспорта p53 путем регулирования активности серин/треониновой протеинкиназы (ATR), которая фосфорилируя Ser15, расположенный в N-концевом домене p53, приводит к депонированию p53 в нуклеоплазме [136]. В свою очередь, нейропротекторный эффект H_2S может реализовываться через ингибирование уровня p53 в условиях травматического повреждения головного мозга [137].

Данные газотрансмиттеры могут регулировать и E2F1, фактор транскрипции, активирующий экспрессию p53, и также являющийся проапоптотическим фактором. Было показано, что NO индуцирует гиперфосфорилирование и инактивацию pRb (белкок ретинобластомы Rb), что приводит к повышенной экспрессии E2F1 (рис. 6*а*) [138]. NO, активируя p38 MAPK, увеличивает связывание E2F1 с генами-мишенями [139]. На сегодняшний день остается неизвестной роль H_2S в регуляции E2F1.

Другим белком, обладающим проапоптотической активностью, является предшественник бета-амилоида (Amyloid precursor protein, APP) – крупный трансмембранный гликопротеин, кото-

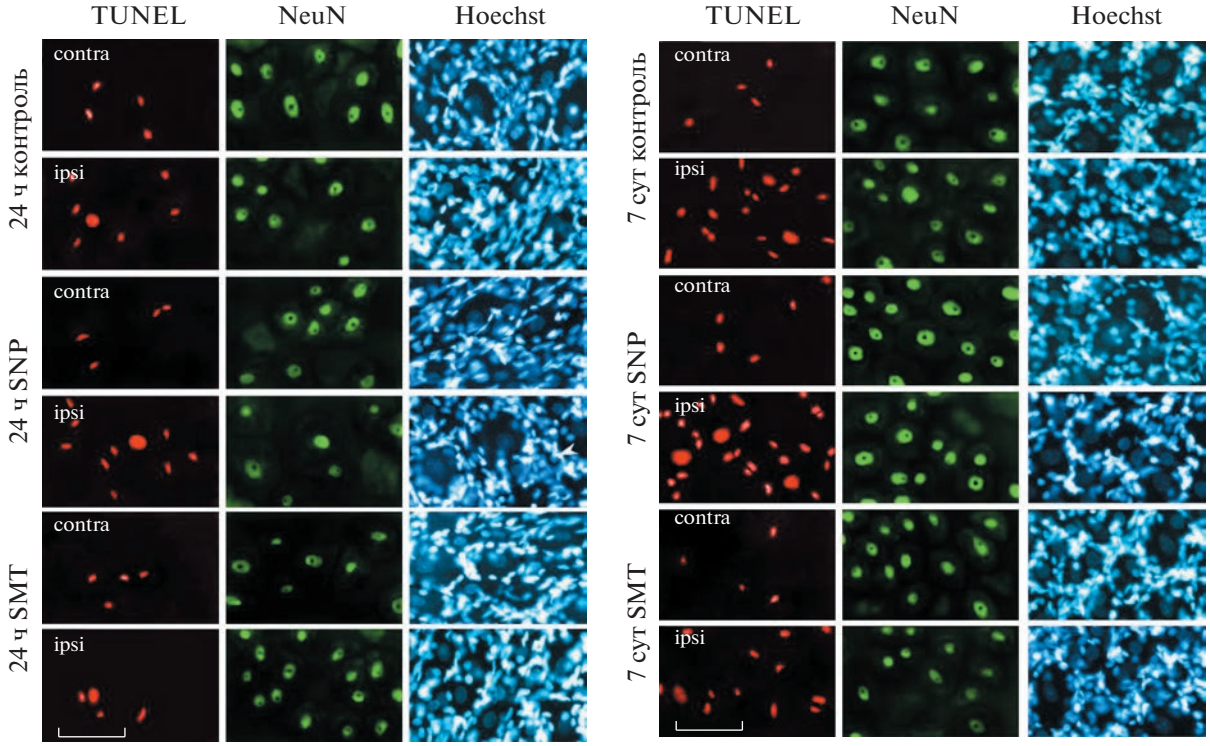

Рис. 8. Флуоресцентная микроскопия апоптотических клеток, окрашенных TUNEL в срезах DRG контрольной группы и экспериментальных групп животных, которым вводили SNP и SMT, через 24 ч и 7 сут после аксотомии. Масштабный отрезок – 50 мкм; ipsi – аксотомированный ипсилатеральный ганглий, contra – контралатеральный контрольный ганглий. TUNEL – ядерный маркер апоптоза клеток, NeuN – маркер ядер нейронов; Hoechst – краситель, который визуализирует ядра всех клеток.

рый представлен в различных клетках и участвует во многих процессах, включая апоптоз, в норме и при патологических состояниях. Особенно высокий уровень APP обнаруживается в нейронах. В основном APP интенсивно изучается в контексте патогенеза болезни Альцгеймера. Однако его роль в нервной системе намного более разнообразна, он участвует во многих нейрональных процессах, включая нейротравмы [140]. Биологической активностью обладает как полноразмерный APP, так и продукты его протеолитического распада: sAPPα, sAPPβ, Aβ, AICD [141]. NO может модулировать уровень APP (рис. 6*а*) через амилоидногенный путь процессинга, активируя его либо ингибируя в зависимости от своей концентрации. NO-зависимый антиамилоидногенный эффект был связан с активацией сигнального пути GC/cGMP/PKG, а амилоидногенная активность повышалась при высоких концентрациях NO [140]. В другом исследовании на примере болезни Паркинсона было показано, что NO может регулировать экспрессию APP путем увеличения связывания IRP1/2 и IRE [142]. H_2S может ингибировать экспрессию APP, подавляя активность BACE1 и γ-секретазы (PS1) [102]. NO может вызывать апоптоз дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона через накопление мутантной формы Cu, Zn-супероксиддисмутазы (mSOD1), а также снижения нейротрофических факторов (рис. 6*а*) [118]. Однако H_2S может снижать апоптоз нейронов при данной патологии через ингибирование митохондриальной дисфункции [119].

NO и H_2S могут регулировать каспазы, ключевые белки апоптоза. NO может ингибировать активацию каспазы-3 через cGMP-зависимые сигнальные пути и иные механизмы [143]. NO-зависимое S-глутатионилирование может быть одним из механизмов регуляции активности каспазы-3 [144]. В свою очередь, H_2S может уменьшать уровень казпазы-3 в поврежденных клетках [145]. H_2S может влиять на активность каспазы-3 путем регулирования АФК-сигнального пути активации данного фермента либо персульфидирования по цистеину 163 (рис. 6*а*) [146].

Обобщая вышеизложенное, можно заключить, что NO больше склонен оказывать проапоптотический эффект, связанный с гиперактивацией NMDA-рецептора, развитием окислительного стресса и повышением уровня белков, индуцирующих апоптоз. В свою очередь, H_2S может нивелировать эти негативные эффекты, снижая уровень свободных радикалов и ингибируя активность апоптотических белков через механизмы персульфидирования.

Аутофагия

Аутофагия – основной механизм внутриклеточной деградации, с помощью которой цитоплазматический материал доставляется в лизосому и подвергается деградации. Она необходима для выживания клеток в реакции на различные стресс-факторы и последующего восстановления клеточного гомеостаза. Однако аутофагия может стать причиной клеточной гибели в патофизиологических условиях [147].

Было показано, что ингибирование синтеза NO приводит к уменьшению экспрессии Beclin1 [148]. Кроме этого, NO может модулировать уровень LC3 при ушибе спинного мозга [18]. Сообщается, что NO играет важную роль в аутофагии при нейродегенеративных заболеваниях (рис. 6*б*) [149].

H_2S регулирует аутофагию нейронов и глиальных клеток при черепно-мозговой травме [19] и повреждении спинного мозга [150]. H_2S может ингибировать аутофагическую гибель при нейротравмах через сигнальный путь PI3K/Akt/Nrf2, который является центральным механизмом аутофагии, а также через уменьшение окислительного стресса [19]. Данный газотрансмиттер приводит к аутофагии путем увеличения miR-30c, Beclin1 и LC3 (рис. 6*б*) [19].

Ферроптоз

Ферроптоз является еще одним типом программируемой некротической гибели клетки, который характеризуется Fe^{2+}-зависимым ПОЛ, уменьшением размера митохондрий и разрывом их мембран [151].

NO играет важную роль в клеточной гибели по пути ферроптоза. Было показано, что iNOS может блокировать ферроптоз нейронов. Селективное ингибирование данной изофрмы NOS приводило к уменьшению микроглии M1, нейровоспаления и увеличению ферроптоза нервных клеток в модели субарахноидального кровоизлияния [20]. Сообщается, что NO контролирует белки, ответственные за внутриклеточный уровень Fe^{2+}, и чрезмерная продукция NO может приводить к перегрузке Fe^{2+} нейронов и их гибели (рис. 6*в*) [152].

H_2S может защищать клетки от ферроптоза путем активации антиоксидантной системы и захвата АФК [21]. Очень мало данных о роли H_2S в регуляции ферроптоза в нервной ткани. В исследованиях было показано, что он защищает микроглиальные клетки от ферроптоза путем уменьшения уровня лактатдегидрогеназы (LDH), окислительного стресса и излишнего накопления Fe^{2+} (рис. 6*в*) [153].

Пироптоз

Пироптоз является видом программируемой некротической клеточной гибели, осуществляющейся в результате активации каспазы-1 и разрыва плазматической мембраны. Главной чертой пироптоза является активное выделение IL-1β и IL-18 и развитие воспаления. На сегодняшний день доказано, что пироптоз играет важное значение при повреждении нервной системы [154].

NO увеличивает пироптоз нейронов, повышая уровень окислительного стресса и перекисного окисления, дестабилизируя антиоксидантную систему защиты и метаболизм (рис. 6*г*) [22].

Сообщается, что H_2S уменьшает пироптоз нейронов при травме головного мозга, ингибируя криопирин (NLRP3), белок пироптоза Гасдермин D (GSDMD), каспазу-1 и связанный с апоптозом пятнистый белок, содержащий CARD (PYCARD) [155]. H_2S уменьшал пироптоз клеток сетчатки и нейронов головного мозга при ишемии, ингибируя NLRP3/каспазы-1/GSDMD (рис. 6*г*) [23].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ NO И H_2S В КАЧЕСТВЕ НЕЙРОПРОТЕКТОРОВ

Оксид азота

Несомненно, NO обладает большим дуализмом своих биологических эффектов, склоняя чашу весов то в сторону нейропротекции, то цитотоксичности. Во многом это определяется той или иной NOS, а также клеточной специфичностью и патологическим состоянием [54]. Однако NO является перспективной мишенью в лечении нейродегенеративных процессов различного генеза.

В клинических фундаментальных исследованиях наиболее часто применяются следующие NO-доноры: органические нитраты (нитроглицерин, изосорбид-5-мононитрат, никорандил, тетранитрат пентаэритрита), S-нитрозотиолы (S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин и S-нитрозо-глутатион), сиднонимины (молсидомин, SIN-1); NONO-аты (JS-K, SPERMINE-NONOate и PROLI-NONOate) и нитропруссид натрия. Они обладают различной фармакокинетикой и фармакодинамикой, что определяет их биологические эффекты. Многие из них оказывают нейропротекторное действие, например, уменьшают размер инфаркта, гипоксию, апоптоз нейронов и глиальных клеток и т.д. Однако их эффекты могут быть и противоположными, что может быть связано с моделью повреждения нервной системы, применяемыми дозами и многими другими причинами. Эти обстоятельства осложняют их использование в медицине и требует дальнейших исследований [156].

Сообщается, что гибридные нитратные препараты могут быть использованы в лечении болезни Альцгеймера [157]. Имеются убедительные данные, что в патогенез болезни Паркинсона вовлечен NO. Препараты на основе метилового эфира нитро-*L*-аргинина (L-NAME), ингибирующего NOS, могут быть применены в лечении данной патологии [158]. В исследованиях показано, что донор NO DETA/NONOate увеличивает нейрогенез при черепно-мозговой травме [159]. S-Нитрозоглутатион (GSNO), модулятор NO, оказывает нейропротекторный эффект. GSNO, являясь естественным метаболитом GSH и NO, очень эффективен против окислительного стресса, а также посредством S-нитрозилирования NF-kB может ингибировать экспрессию iNOS [160].

Активно изучается группа производных 7-нитроиндазола, которые селективно ингибируют nNOS, обладая обезболивающим и противосудорожным эффектом [28]. В качестве ингибиторов iNOS рассматриваются производные модифицированного *L*-аргинина (N-иминоэтил-*L*-орнитин и *L*-N6-(-1-иминоэтил-)-лизин) и вещества неаминокислотного происхождения: гуанидины, бензоксазолоны, 2-аминопиридины и изотиомочевины. Эти соединения проявляют нейропротекторный эффект, так, например, аминогуанидин защищает нейроны от гибели при церебральной ишемии [161].

Сообщается, что метаболиты сфинголипидов, например, сфингозин-1-фосфат (S1P), может модулировать уровень NO через путь AKT/eNOS и рассматриваться в качестве цитопротекторного препарата [162]. Однако указывается, что гликосфинголипиды (GSL) увеличивают экспрессию iNOS после травмы спинного мозга, утяжеляя состояние. Применение PDMP, ингибитора глюкозилцерамидсинтазы и галактозилтрансферазы, приводило к уменьшению уровня iNOS и гибели нейронов [163].

В нашем исследование хорошо себя зарекомендовал селективный iNOS ингибитор SMT, который проявлял нейропротекторный эффект, снижая экспрессию p53 и апоптоз нейронов и глиальных клеток при аксотомии [134]. Кроме этого, в модели фотоокислительного стресса мы испытали ряд модуляторов, влияющих на продукцию NO: активатор NF-kB Prostratin, ингибитор NF-kB Parthenolide, активатор растворимой гуанилатциклазы A350619 и ингибитор растворимой гуанилатциклазы ODQ, блокатор Ca^{2+}-каналов L-типа Nifedipine, блокатор Ca^{2+}-каналов плазматической мембраны $CdCl_2$, Ca^{2+}-ионофор Ionomycin, SMT, ингибитор Ca^{2+}-АТР-азы эндоплазматического ретикулума tBuBHQ [106]. Все они могут быть использованы в разработке эффективных нейропротекторных препаратов [106, 134].

Сероводород

Более выраженный нейропротекторный эффект характерен для H_2S. Например, использование АТВ-346, ингибитора циклооксигеназы, высвобождающего H_2S, оказывает защитное действие на нейроны от травматического повреждения, восстанавливая уровни GDNF и NGF [74]. Классический донор H_2S, NaHS, оказывает выраженное нейропротекторное действие и наиболее часто используется в фундаментальных исследованиях [19].

Однако сообщается, что стремительное высвобождение H_2S из его неорганических доноров может усугубить патологическое состояние, так как создается патофизиологическая концентрация H_2S, которая обладает цитотоксическим эффектом. Именно поэтому, сейчас идет активная разработка органических веществ, способных пролонгировано выделять H_2S в течение длительного периода времени. Наиболее хорошо себя зарекомендовавшими такого типа препаратами являются ADT-OH (5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиоциклопентен-3-тион) и ADT, метилпроизводное ADT-OH. Они способны медленно увеличивать концентрацию H_2S в течение 48 ч и оказывать выраженный нейропротекторный эффект [164].

Интерес представляют и иные доноры H_2S. Так, использование гидрогеля феррожидкости (FFH) с тетрасульфидом железа (Fe_3S_4), высвобождающего H_2S, уменьшало активацию глиальных клеток и уровень провоспалительных цитокинов, а также увеличивало регенерацию аксонов при травме спинного мозга [165]. Использование фиброина шелка (SF), донора H_2S, приводит к уменьшению пироптоза нейронов, индуцированного черепно-мозговой травмой [155]. Сообщается, что NaHS уменьшает клеточную гибель при инфаркте спинного мозга [166].

Конечно, стоит рассмотреть активаторы и ингибиторы ключевых ферментов, ответственных за синтез H_2S, в нейропротекции. Классическими ингибиторами CBS являются аминооксиуксусная кислота и гидроксиламин (NH_2OH), а ингибиторами CSE – PAG (пропаргилглицин) и β-цианаланин (BCA) [167]. Они могут быть использованы при нейродегенеративных процессах, ассоциированных с нейротоксическим уровнем эндогенного H_2S. Однако во многих моделях повреждения нервной системы использование их приводило к неблагоприятным эффектам за счет снижения эндогенного H_2S, поэтому, возможно, акцент в следующих исследованиях необходимо сделать на разработку эффективных активаторов CBS и CSE, которых, к сожалению, не так много. Так, например, наиболее известным аллостерическим активатором CBS является S-адено-

зил-*L*-метионин (SAM), оказывающий нейропротекторное действие [168].

Современная нейропротекторная терапия с использованием доноров NO и H_2S и ингибиторов/активаторов ферментов их синтеза пока находится на этапе формирования и понимания сложности газотрансмиттер-зависимых сигнальных механизмов выживания и гибели нейронов и глиальных клеток. Однако, несомненно, ее использование поможет в лечении многих нейропатологических состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, NO и H_2S являются важными молекулярными игроками при нейродегенеративных процессах, участвуя в разнообразных биологических эффектах, таких как нейровоспаление и окислительный стресс, нарушение фолдинга белков, митохондриальная дисфункция, аксональная и дендритная дегенерация. Кроме этого, они регулируют различные типы программируемой клеточной гибели нейронов и глиальных клеток: апоптоз, аутофагию, ферроптоз и пироптоз. Если рассматривать картину в целом, то NO больше склоняет чашу в сторону нейротоксичности из-за своей агрессивной свободнорадикальной природы и высокореакционных продуктов метаболизма, а H_2S проявляет больше нейропротекторные эффекты.

Эти знания станут основой теоретической базы, которая поможет лучше понять фундаментальные механизмы выживания и гибели нейронов и глиальных клеток при нейропатологиях. NO и H_2S можно рассматривать как многообещающую молекулярную мишень для разработки потенциальных нейропротективных препаратов нового поколения, для создания эффективных терапевтических подходов, направленных на выживаемость нейронов и глиальных клеток при нейродегенеративных процессах.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта “Наука-2030”.

Соответствие принципам этики. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Przedborski S., Vila M., Jackson-Lewis V. 2003. Series introduction neurodegeneration what is it and where are we? *J. Clin. Invest.* **111**, 3–10.
2. Pérez-Neri I., Ramírez-Bermúdez J., Montes S., Ríos C. 2006. Possible mechanisms of neurodegeneration in schizophrenia. *Neurochem. Res.* **31**, 1279–1294.
3. Dzreyan V., Rodkin S., Nikul V., Pitinova M., Uzdensky A. 2021. The expression of E2F1, p53, and caspase 3 in the rat dorsal root ganglia after sciatic nerve transection. *J. Mol. Neurosci.* **71**, 826–835.
4. Dreßler J., Hanisch U., Kuhlisch E., Geiger K. 2007. Neuronal and glial apoptosis in human traumatic brain injury. *Int. J. Legal Med.* **121**, 365–375.
5. Родькин С.В., Дзреян В.А., Демьяненко С.В., Узденский В.Б. 2021. Роль p53-зависимых сигнальных путей в выживании и гибели нейронов и глиальных клеток при повреждении периферической нервной системы. *Биол. мембраны.* **38** (6), 402–417.
6. Flores G., Morales-Medina J., Diaz A. 2016. Neuronal and brain morphological changes in animal models of schizophrenia. *Behav. Brain Res.* **301**, 190–203.
7. Nakamura T., Lipton S. 2017. ‘SNO’-storms compromise protein activity and mitochondrial metabolism in neurodegenerative disorders. *Trends Endocrinol. Metab.* **28**, 879–892.
8. Muchowski P., Wacker J. 2005. Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. *Nat. Rev. Neurosci.* **6**, 11–22.
9. Giovinazzo D., Bursac B., Sbodio J., Nalluru S., Vignane T., Snowman A., Albacarys L., Sedlak T., Torregrossa R., Whiteman M., Filipovic M., Snyder S., Paul D. 2021. Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer’s disease by sulfhydrating GSK3β and inhibiting Tau hyperphosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **118**, e2017225118.
10. Stewart V., Heales S. 2003. Nitric oxide-induced mitochondrial dysfunction implications for neurodegeneration. *Free Radic. Biol. Med.* **34**, 287–303.
11. Chen K., Northington F., Martin L. 2010. Inducible nitric oxide synthase is present in motor neuron mitochondria and Schwann cells and contributes to disease mechanisms in ALS mice. *Brain Struct. Funct.* **214**, 219–234.
12. Jung J., Jeong N. 2014. Hydrogen sulfide controls peripheral nerve degeneration and regeneration a novel therapeutic strategy for peripheral demyelinating disorders or nerve degenerative diseases. *Neural. Regen. Res.* **9**, 2119.
13. Caviedes A., Varas-Godoy M., Lafourcade C., Sandoval S., Bravo-Alegria J., Kaehne T., Massmann A., Figueroa J., Nualart F., Wyneken U. 2017. Endothelial nitric oxide synthase is present in dendritic spines of neurons in primary cultures. *Front. Cell. Neurosci.* **11**, 180.
14. Lin Y., Liang H., Xu K., Ni H., Dong J., Xiao H., Chang L., Wu H., Li F., Zhu D., Luo C. 2018. Dissociation of nNOS from PSD-95 promotes functional recovery after cerebral ischaemia in mice through reducing excessive tonic GABA release from reactive astrocytes. *J. Pathol.* **244**, 176–188.
15. Hou X., Hu Z., Zhang D., Lu W., Zhou J., Wu P., Guan X., Han Q., Deng S., Zhang H., Chen J., Wang F. 2017. Rapid antidepressant effect of hydrogen sulfide evidence for activation of mTORC1-TrkB-

AMPA receptor pathways. *Antioxid. Redox Signal.* **27**, 472–488.

16. Wang Y., Hong F., Yang S. 2022. Roles of nitric oxide in brain ischemia and reperfusion. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 4243.
17. Ghanbari F., Khaksari M., Vaezi G., Hojati V., Shiravi A. 2019. Hydrogen sulfide protects hippocampal neurons against methamphetamine neurotoxicity via inhibition of apoptosis and neuroinflammation. *J. Mol. Neurosci.* **67**, 133–141.
18. Park K., Lee Y., Park S., Lee S., Hong Y., Kil S., Hong Y. 2010. Synergistic effect of melatonin on exercise-induced neuronal reconstruction and functional recovery in a spinal cord injury animal model. *J. Pineal Res.* **48**, 270–281.
19. Zhang J., Zhang S., Shan H., Zhang M. 2020. Biologic effect of hydrogen sulfide and its role in traumatic brain injury. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020**, 7301615.
20. Qu W., Cheng Y., Peng W., Wu Y., Rui T., Luo C., Zhang J. 2022. Targeting iNOS alleviates early brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage via promoting ferroptosis of M1 microglia and reducing neuroinflammation. *Mol. Neurobiol.* **59**, 3124–3139.
21. Jin R., Yang R., Cui C., Zhang H., Cai J., Geng B., Chen Z. 2022. Ferroptosis due to cystathionine γ lyase/hydrogen sulfide downregulation under high hydrostatic pressure exacerbates VSMC dysfunction. *Front. Cell Dev. Biol.* **10**, 829316.
22. Xu X., Shi R., Fu Y., Wang J., Tong X., Zhang S., Wang N., Li M., Tong Y., Wang W., He M., Liu B., Chen G., Guo F. 2023. Neuronal nitric oxide synthase/reactive oxygen species pathway is involved in apoptosis and pyroptosis in epilepsy. *Neural Regen. Res.* **18**, 1277.
23. Yang K., Li W., Liu Y., Wei Y., Ren Y., Mai C., Zhang S., Zuo Y., Sun Z., Li D., Yang C. 2022. Hydrogen sulfide attenuates neuroinflammation by inhibiting the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway in retina or brain neuron following rat ischemia/reperfusion. *Brain Sci.* **12**, 1245.
24. Chen Y., Chen Y., Chiu H., Ko Y., Wang R., Wang W., Chuang Y., Huang C., Lu T. 2021. Cell-penetrating delivery of nitric oxide by biocompatible dinitrosyl iron complex and its dermato-physiological implications. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 10101.
25. Goshi E., Zhou G., He Q. 2019. Nitric oxide detection methods *in vitro* and *in vivo. Med. Gas Res.* **9**, 192–207.
26. Hall C., Garthwaite J. 2009. What is the real physiological NO concentration *in vivo*? *Nitric Oxide*. **21**, 92–103.
27. Forstermann U., Sessa W. 2012. Nitric oxide synthases regulation and function. *Eur. Heart J.* **33**, 829–837.
28. Львова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В., Ковтун О.П., Чегодаев Д.А. 2010. К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы. *Системная интеграция в здравоохранении*. **4**, 20–30.
29. Kone B. 2001. Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc. Res.* **51**, 429–441.
30. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г., Носарев А.В., Петрова И.В., Медведев М.А., Орлов С.Н., Реутов В.П. 2015. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих. *Успехи физиол. наук*. **46**, 53–73.
31. Keszler A., Lindemer B., Hogg N., Weihrauch D., Lohr N. 2018. Wavelength-dependence of vasodilation and NO release from S-nitrosothiols and dinitrosyl iron complexes by far red/near infrared light. *Arch. Biochem. Biophys.* **649**, 47–52.
32. Vincent S. 2010. Nitric oxide neurons and neurotransmission. *Prog. Neurobiol.* **90**, 246–255.
33. Yang G., Chen G., Ebner T., Iadecola C. 1999. Nitric oxide is the predominant mediator of cerebellar hyperemia during somatosensory activation in rats. *Am. J. Physiol. Integr. Comp. Physiol.* **277**, R1760–R1770.
34. Kodama T., Koyama Y. 2006. Nitric oxide from the laterodorsal tegmental neurons its possible retrograde modulation on norepinephrine release from the axon terminal of the locus coeruleus neurons. *Neuroscience*. **138**, 245–256.
35. Vincent S. 2000. The ascending reticular activating system – from aminergic neurons to nitric oxide. *J. Chem. Neuroanat.* **18**, 23–30.
36. Lin D., Fretier P., Jiang C., Vincent S. 2010. Nitric oxide signaling via cGMP-stimulated phosphodiesterase in striatal neurons. *Synapse*. **64**, 460–466.
37. Яковлева О.В., Шафигуллин М.У., Ситдикова Г.Ф. 2013. Роль оксида азота в регуляции секреции медиатора и процессов экзо- и эндоцитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании мыши. *Нейрохимия*. **30**, 109–116.
38. Garthwaite J. 2019. NO as a multimodal transmitter in the brain discovery and current status. *Br. J. Pharmacol.* **176**, 197–211.
39. Gallo E., Iadecola C. 2011. Neuronal nitric oxide contributes to neuroplasticity-associated protein expression through cGMP protein kinase g and extracellular signal-regulated kinase. *J. Neurosci.* **31**, 6947–6955.
40. Bradley S., Steinert J. 2016. Nitric oxide-mediated posttranslational modifications impacts at the synapse. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2016**, 5681036.
41. Selvakumar B., Jenkins M., Hussain N., Huganir R., Traynelis S., Snyder S. 2013. S-nitrosylation of AMPA receptor GluA1 regulates phosphorylation single-channel conductance and endocytosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **110**,1077–1082.
42. Schafe G., Bauer E., Rosis S., Farb C., Rodrigues S., LeDoux J. 2005. Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning requires nitric oxide signaling in the lateral amygdala. *Eur. J. Neurosci.* **22**, 201–211.
43. Судоргина П.В., Саульская Н.Б. 2015. Звуковые сигналы опасности активируют нитрергическую систему медиальной префронтальной коры. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. **101**, 778–788.
44. Балабан П.М., Рощин М.В., Коршунова Т.А. 2011. Двуликий оксид азота необходим и для стирания памяти и для формирования памяти. *Журн. высш. нервн.деятельности им. И.П. Павлова*. **61**, 274–280.
45. Ill-Raga G., Tajes M., Busquets-García A., Ramos-Fernández E., Vargas L., Bosch-Morató M., Guivernau B., Valls-Comamala V., Eraso-Pichot A., Guix F.,

Fandos C., Rosen M., Rabinowitz M., Maldonado R., Alvarez A., Ozaita A., Muñoz F. 2015. Physiological control of nitric oxide in neuronal BACE1 translation by heme-regulated eIF2α kinase HRI induces synaptogenesis. *Antioxid. Redox Signal.* **22**, 1295–1307.

46. Ill-Raga G., Köhler C., Radiske A., Lima R., Rosen M., Muñoz F., Cammarota M. 2013. Consolidation of object recognition memory requires HRI kinase-dependent phosphorylation of eIF2α in the hippocampus. *Hippocampus.* **23**, 431–436.
47. Bel E., Del Guimarães F., Bermũdez-Echeverry M., Gomes M., Schiaveto-de-Souza A., Padovan-Neto F., Tumas V., Barion-Cavalcanti A., Lazzarini M., Nucci-da-Silva L., de Paula-Souza D. 2005. Role of nitric oxide on motor behavior. *Cell. Mol. Neurobiol.* **25**, 371–392.
48. Contestabile A. 2012. Role of nitric oxide in cerebellar development and function focus on granule neurons. *Cerebellum*. **11**, 50–61.
49. Xiao Q., Ying J., Xiang L., Zhang C. 2018. The biologic effect of hydrogen sulfide and its function in various diseases. *Medicine (Baltimore)*. **97**, e13065.
50. Kolesnikov S., Vlasov B., Kolesnikova L. 2015. Hydrogen as a third essential gas molecule in living tissues. *Ann. Russ. Acad. Med. Sci.* **70**, 237–241.
51. Lu D., Wang L., Liu G., Wang S., Wang Y., Wu Y., Wang J., Sun X. 2022. Role of hydrogen sulfide in subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci. Ther.* **28**, 805–817.
52. Kimura H., Shibuya N., Kimura Y. 2012. Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Antioxid. Redox Signal.* **17**, 45–57.
53. Furne J., Saeed A., Levitt M.D. 2008. Whole tissue hydrogen sulfide concentrations are orders of magnitude lower than presently accepted values. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **295**, R1479–R1485.
54. Rodkin S., Nwosu C., Sannikov A., Tyurin A., Chulkov V., Raevskaya M., Ermakov A., Kirichenko E., Gasanov M. 2023. The role of gasotransmitter-dependent signaling mechanisms in apoptotic cell death in cardiovascular rheumatic kidney and neurodegenerative diseases and mental disorders. *Int. J. Mol. Sci.* **24**, 6014.
55. Sen N. 2017. Functional and molecular insights of hydrogen sulfide signaling and protein sulfhydration. *J. Mol. Biol.* **429**, 543–561.
56. Zhu H., Blake S., Chan K., Pearson R., Kang J. 2018. Cystathionine β-synthase in physiology and cancer. *Biomed Res. Int.* **11**, 3205125.
57. Zuhra K., Augsburger F., Majtan T., Szabo C. 2020. Cystathionine-β-synthase molecular regulation and pharmacological inhibition. *Biomolecules*. **10**, 697.
58. Jurkowska H., Kaczor-Kamińska M., Bronowicka-Adamska P., Wróbel M. 2014. Cystathionine γ-lyase. *Postepy Hig. Med. Dosw.* **68**, 1–9.
59. Sharif A., Iqbal M., Manhoosh B., Gholampoor N., Ma D., Marwah M., Sanchez-Aranguren L. 2023. Hydrogen sulphide-based therapeutics for neurological conditions perspectives and challenges. *Neurochem. Res*. **48**, 1981–1996
60. Lupoli R., Di Minno A., Spadarella G., Franchini M., Sorrentino R., Cirino G., Di Minno G. 2015. Methylation reactions the redox balance and atherothrombosis the search for a link with hydrogen sulfide. *Semin. Thromb. Hemost.* **41**, 423–432.
61. Yakovlev A., Kurmasheva E., Ishchenko Y., Giniatullin R., Sitdikova G. 2017. Age-dependent subunit specific action of hydrogen sulfide on GluN1/2A and GluN1/2B NMDA receptors. *Front. Cell. Neurosci.* **11**, 375.
62. Munaron L., Avanzato D., Moccia F., Mancardi D. 2013. Hydrogen sulfide as a regulator of calcium channels. *Cell Calcium*. **53**, 77–84.
63. Liu D., Wang Z., Zhan J., Zhang Q., Wang J., Zhang Q., Xian X., Luan Q., Hao A. 2014. Hydrogen sulfide promotes proliferation and neuronal differentiation of neural stem cells and protects hypoxia-induced decrease in hippocampal neurogenesis. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **116**, 55–63.
64. Kamat P., Kalani A. 2015. Abstract T P87 hydrogen sulfide enhances neurogenesis through the IRAK-1/GSK3β/AKT signaling pathways after ischemic stroke. *Stroke*. **46**, ATP87–ATP87.
65. Pomierny B., Krzyżanowska W., Jurczyk J., Skórkowska A., Strach B., Szafarz M., Przejczowska-Pomierny K., Torregrossa R., Whiteman M., Marcinkowska M., Pera J., Budziszewska B. 2021.The slow-releasing and mitochondria-targeted hydrogen sulfide (H2S) Delivery molecule AP39 induces brain tolerance to ischemia. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 7816.
66. Mohseni F., Bagheri F., Rafaiee R., Norozi P., Khaksari M. 2020. Hydrogen sulfide improves spatial memory impairment via increases of BDNF expression and hippocampal neurogenesis following early postnatal alcohol exposure. *Physiol. Behav.* **215**, 112784.
67. Вараксин А.А., Пущина Е.В. 2012. Значение сероводорода в регуляции функций органов. *Тихоокеанский мед. журн*. **2**, 27–36.
68. Яковлев А.В., Ситдикова Г.Ф. 2014. Физиологическая роль сероводорода в нервной системе. *Гены и клетки*. **9**, 34–40.
69. Wang M., Zhu J., Pan Y., Dong J., Zhang L., Zhang X., Zhang L. 2015. Hydrogen sulfide functions as a neuromodulator to regulate striatal neurotransmission in a mouse model of Parkinson's disease. *J. Neurosci. Res.* **93**, 487–494.
70. Ali R., Pal H., Hameed R., Nazir A., Verma S. 2019. Controlled release of hydrogen sulfide significantly reduces ROS stress and increases dopamine levels in transgenic C. elegans. *Chem. Commun.* **55**, 10142–10145.
71. Ситдикова Г.Ф., Яковлев А.В., Одношивкина Ю.Г., Зефиров А.Л. 2011. Влияние сероводорода на процессы экзо- и эндоцитоза синаптических везикул в двигательном нервном окончании лягушки. *Нейрохимия*. **28**, 280–286.
72. Gerasimova E., Lebedeva J., Yakovlev A., Zefirov A., Giniatullin R., Sitdikova G. 2015. Mechanisms of hydrogen sulfide (H_2S) action on synaptic transmission at the mouse neuromuscular junction. *Neuroscience*. **303**, 577–585.

73. Wang Y., Jia J., Ao G., Hu L., Liu H., Xiao Y., Du H., Alkayed N., Liu C., Cheng J. 2014. Hydrogen sulfide protects blood-brain barrier integrity following cerebral ischemia. *J. Neurochem.* **129**, 827–838.

74. Campolo M., Esposito E., Ahmad A., Di Paola R., Paterniti I., Cordaro M., Bruschetta G., Wallace J., Cuzzocrea S. 2014. Hydrogen sulfide-releasing cyclooxygenase inhibitor ATB-346 enhances motor function and reduces cortical lesion volume following traumatic brain injury in mice. *J. Neuroinflammation*. **11**, 196.

75. Tabassum R., Jeong N. 2019. Potential for therapeutic use of hydrogen sulfide in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases. *Int. J. Med. Sci.* **16**, 1386–1396.

76. Zhang M., Shan H., Wang T., Liu W., Wang Y., Wang L., Zhang L., Chang P., Dong W., Chen X., Tao L. 2013. Dynamic change of hydrogen sulfide after traumatic brain injury and its effect in mice. *Neurochem. Res.* **38**, 714–725.

77. Ide M., Ohnishi T., Toyoshima M., Balan S., Maekawa M., Shimamoto-Mitsuyama C., Iwayama Y., Ohba H., Watanabe A., Ishii T., Shibuya N., Kimura Y., Hisano Y., Murata Y., Hara T., Morikawa M., Hashimoto K., Nozaki Y., Toyota T., Wada Y., Yoshikawa T. 2019. Excess hydrogen sulfide and polysulfides production underlies a schizophrenia pathophysiology. *EMBO Mol. Med.* **11**, e10695.

78. Gopalakrishnan P., Shrestha B., Kaskas A., Green J., Alexander J., Pattillo C. 2019. Hydrogen sulfide therapeutic or injurious in ischemic stroke? *Pathophysiology*. **26**, 1–10.

79. DiSabato D., Quan N., Godbout J. 2016. Neuroinflammation the devil is in the details. *J. Neurochem.* **139**, 136–153.

80. Woodburn S., Bollinger J., Wohleb E. 2021. The semantics of microglia activation neuroinflammation homeostasis and stress. *J. Neuroinflammation*. **18**, 258.

81. Liao R., Wood T., Nance E. 2020. Nanotherapeutic modulation of excitotoxicity and oxidative stress in acute brain injury. *Nanobiomedicine.* **7**, 184954352097081.

82. Hirsch E., Vyas S., Hunot S. 2012. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* **18**, S210–S212.

83. Kummer M., Hermes M., Delekarte A., Hammerschmidt T., Kumar S., Terwel D., Walter J., Pape H., König S., Roeber S., Jessen F., Klockgether T., Korte M., Heneka M. 2011. Nitration of tyrosine 10 critically enhances amyloid β aggregation and plaque formation. *Neuron*. **71**, 833–844.

84. Evonuk K., Doyle R., Moseley C., Thornell .I, Adler K., Bingaman A., Bevensee M., Weaver C., Min B., DeSilva T. 2020. Reduction of AMPA receptor activity on mature oligodendrocytes attenuates loss of myelinated axons in autoimmune neuroinflammation. *Sci. Adv.* **6**, eaax5936.

85. Alawieh A., Langley E., Weber S., Adkins D., Tomlinson S. 2018. Identifying the role of complement in triggering neuroinflammation after traumatic brain injury. *J. Neurosci.* **38**, 2519–2532.

86. Picca A., Calvani R., Coelho-Junior H., Landi F., Bernabei R., Marzetti E. 2020. Mitochondrial dysfunction oxidative stress and neuroinflammation intertwined roads to neurodegeneration. *Antioxidants*. **9**, 647.

87. Gao F., Lucke-Wold B., Li X., Logsdon A., Xu L., Xu S., LaPenna K., Wang H., Talukder M., Siedlecki C., Huber J., Rosen C., He P. 2018. Reduction of endothelial nitric oxide increases the adhesiveness of constitutive endothelial membrane ICAM-1 through src-mediated phosphorylation. *Front. Physiol.* **8**, 1124.

88. Fukumura D., Gohongi T., Kadambi A., Izumi Y., Ang J., Yun C., Buerk D., Huang P., Jain R. 2001. Predominant role of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and vascular permeability. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **98**, 2604–2609.

89. Hollenberg S., Guglielmi M., Parrillo J. 2007. Discordance between microvascular permeability and leukocyte dynamics in septic inducible nitric oxide synthase deficient mice. *Crit. Care*. **11**, R125.

90. Chen Z., Mou R., Feng D., Wang Z., Chen G. 2017. The role of nitric oxide in stroke. *Med. Gas Res.* **7**, 194.

91. Oh G., Pae H., Lee B., Kim B., Kim J., Kim H., Jeon S., Jeon W., Chae H., Chung H. 2006. Hydrogen sulfide inhibits nitric oxide production and nuclear factor-κB via heme oxygenase-1 expression in RAW264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Free Radic. Biol. Med.* **41**, 106–119.

92. Kondo K., Bhushan S., King A., Prabhu S., Hamid T., Koenig S., Murohara T., Predmore B., Gojon G., Gojon G., Wang R., Karusula N., Nicholson C., Calvert J., Lefer D. 2013. H2S protects against pressure overload–induced heart failure via upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. **127**, 1116–1127.

93. Liy P., Puzi N., Jose S., Vidyadaran S. 2021. Nitric oxide modulation in neuroinflammation and the role of mesenchymal stem cells. *Exp. Biol. Med.* **246**, 2399–2406.

94. Pandareesh M., Anand T. 2014. Neuroprotective and anti-apoptotic propensity of bacopa monniera extract against sodium nitroprusside induced activation of inos heat shock proteins and apoptotic markers in PC12 cells. *Neurochem. Res.* **39**, 800–814.

95. Radi E., Formichi P., Battisti C., Federico A. 2014. Apoptosis and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *J. Alzheimers Dis.* **42**, S125–S152.

96. Xie Z., Liu Y., Bian J. 2016. Hydrogen sulfide and cellular redox homeostasis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2016**, 6043038.

97. Corsello T., Komaravelli N., Casola A. 2018. Role of hydrogen sulfide in NRF2- and sirtuin-dependent maintenance of cellular redox balance. *Antioxidants*. **7**, 129.

98. Bruce King S. 2013. Potential biological chemistry of hydrogen sulfide (H2S) with the nitrogen oxides. *Free Radic. Biol. Med.* **55**, 1–7.

99. Austin S., Santhanam A., Hinton D., Choi D., Katusic Z. 2013. Endothelial nitric oxide deficiency promotes Alzheimer's disease pathology. *J. Neurochem.* **127**, 691–700.

100. Lundberg J., Weitzberg E. 2022. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell*. **185**, 2853–2878.

101. Tieu K., Ischiropoulos H., Przedborski S. 2003. Nitric oxide and reactive oxygen species in Parkinson's disease. *IUBMB Life*. **55**, 329–335.

102. He X., Yan N., Chen X., Qi Y., Yan Y., Cai Z. 2016. Hydrogen sulfide down-regulates BACE1 and PS1 via activating PI3K/Akt pathway in the brain of APP/PS1 transgenic mouse. *Pharmacol. Reports*. ***68***, 975–982.

103. Tyagi N., Moshal K., Sen U., Vacek T., Kumar M., Hughes W., Kundu S., Tyagi S. 2009. H2S protects against methionine–induced oxidative stress in brain endothelial cells. *Antioxid. Redox Signal.* **11**, 25–33.

104. Kesherwani V., Nelson K., Agrawal S. 2013. Effect of sodium hydrosulphide after acute compression injury of spinal cord. *Brain Res.* **1527**, 222–229.

105. Logsdon A., Schindler A., Meabon J., Yagi M., Herbert M., Banks W., Raskind M. Marshall D., Keene C., Perl D., Peskind E., Cook D. 2020. Nitric oxide synthase mediates cerebellar dysfunction in mice exposed to repetitive blast-induced mild traumatic brain injury. *Sci. Rep.* **10**, 9420.

106. Rodkin S., Kovaleva V., Berezhnaya E., Neginskaya M., Uzdensky A. 2019. Ca2+- and NF-κB-dependent generation of NO in the photosensitized neurons and satellite glial cells. *J. Photochem. Photobiol. B.* **199**, 111603.

107. Dobson C. 2003. Protein folding and misfolding. *Nature*. **426**, 884–890.

108. Morán Luengo T., Mayer M., Rüdiger S. 2019. The Hsp70–Hsp90 chaperone cascade in protein folding. *Trends Cell Biol.* **29**, 164–177.

109. Naeem A., Fazili N. 2011. Defective protein folding and aggregation as the basis of neurodegenerative diseases the darker aspect of proteins. *Cell Biochem. Biophys.* **61**, 237–250.

110. Zheng Q., Huang T., Zhang L., Zhou Y., Luo H., Xu H., Wang X. 2016. Dysregulation of ubiquitin-proteasome system in neurodegenerative diseases. *Front. Aging Neurosci.* **8**, 303.

111. Meng F., Yao D., Shi Y., Kabakoff J., Wu W., Reicher J., Ma Y., Moosmann B., Masliah E., Lipton S., Gu Z. 2011. Oxidation of the cysteine-rich regions of parkin perturbs its E3 ligase activity and contributes to protein aggregation. *Mol. Neurodegener.* **6**, 34.

112. Chen X., Guan T, Li C., Shang H., Cui L., Li X., Kong J. 2012. SOD1 aggregation in astrocytes following ischemia/reperfusion injury a role of NO-mediated S-nitrosylation of protein disulfide isomerase (PDI). *J. Neuroinflammation*. **9**, 237.

113. Xu B., Jin C., Deng Y., Liu W., Yang T., Feng S., Xu Z. 2014. Alpha-synuclein oligomerization in manganese-induced nerve cell injury in brain slices a role of NO-mediated s-nitrosylation of protein disulfide isomerase. *Mol. Neurobiol.* **50**, 1098–1110.

114. Wang H., Shi X., Qiu M., Lv S., Liu H. 2020. Hydrogen Sulfide plays an important protective role through influencing endoplasmic reticulum stress in diseases. *Int. J. Biol. Sci.* **16**, 264–271.

115. Vandiver M., Paul B., Xu R., Karuppagounder S., Rao F., Snowman A., Seok Ko H., Il Lee Y., Dawson V., Dawson T., Sen N., Snyder S. 2013. Sulfhydration mediates neuroprotective actions of parkin. *Nat. Commun.* **4**, 1626.

116. Tapias V. 2019. Editorial mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Front. Neurosci.* **13**, 1372.

117. Rachek L., Grishko V., LeDoux S., Wilson G. 2006. Role of nitric oxide-induced mtDNA damage in mitochondrial dysfunction and apoptosis. *Free Radic. Biol. Med.* **40**, 754–762.

118. Luo Y., Yang X., Zhao S., Wei C., Yin Y., Liu T., Jiang S., Xie J., Wan X., Mao M., Wu J. 2013. Hydrogen sulfide prevents OGD/R-induced apoptosis via improving mitochondrial dysfunction and suppressing an ROS-mediated caspase-3 pathway in cortical neurons. *Neurochem. Int.* **63**, 826–831.

119. Guo W., Kan J., Cheng Z., Chen J., Shen Y., Xu J., Wu D., Zhu Y. 2012. Hydrogen sulfide as an endogenous modulator in mitochondria and mitochondria dysfunction. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **9**, 878052.

120. Wang J., Medress Z., Barres B. 2012. Axon degeneration molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *J. Cell Biol.* **196**, 7–18.

121. Koeberle P., Ball A. 1999. Nitric oxide synthase inhibition delays axonal degeneration and promotes the survival of axotomized retinal ganglion cells. *Exp. Neurol.* **158**, 366–381.

122. Tang X., Lan M., Zhang M., Yao Z. 2017.Effect of nitric oxide to axonal degeneration in multiple sclerosis via downregulating monocarboxylate transporter 1 in oligodendrocytes. *Nitric Oxide*. **67**, 75–80.

123. Smith K., Kapoor R., Hall S. 2001. Electrically active axons degenerate when exposed to nitric oxide. *Ann. Neurol.* **49**, 470–476.

124. Liñares D., Taconis M., Maña P., Correcha M., Fordham S., Staykova M., Willenborg D. 2006. neuronal nitric oxide synthase plays a key role in CNS demyelination. *J. Neurosci.* **26**, 12672–12681.

125. Keswani S., Bosch-Marcé M., Reed N., Fischer A, Semenza G., Höke A. 2011. Nitric oxide prevents axonal degeneration by inducing HIF-1–dependent expression of erythropoietin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **108**, 4986–4990.

126. Cooke R., Mistry R., Challiss R., Straub V. 2013. Nitric oxide synthesis and cGMP production is important for neurite growth and synapse remodeling after axotomy. *J. Neurosci.* **33**, 5626–5637.

127. Xu K., Wu F, Xu K., Li Z., Wei X., Lu Q., Jiang T., Wu F., Xu X., Xiao J., Chen D., Zhang H. 2018. NaHS restores mitochondrial function and inhibits autophagy by activating the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway to improve functional recovery after traumatic brain injury. *Chem. Biol. Interact.* **286,** 96–105.

128. Pchitskaya E., Bezprozvanny I. 2020. Dendritic spines shape analysis-classification or clusterization? Perspective. *Front. Synaptic Neurosci. 12*, 31.

129. Luo C., Lin Y., Qian X., Tang Y., Zhou H., Jin X., Ni H., Zhang F., Qin C., Li F., Zhang Y., Wu H., Chang L., Zhu D. 2014. Interaction of nNOS with PSD-95 negatively controls regenerative repair after stroke. *J. Neurosci.* **34**, 13535–13548.

130. Zhang Y., Zhu Z., Liang H., Zhang L., Zhou Q., Ni H., Luo C., Zhu D. 2018. nNOS-CAPON interaction mediates amyloid-β-induced neurotoxicity especially in the early stages. *Aging Cell*. **17**, e12754.

131. Mir S., Sen T., Sen N. 2014. Cytokine-induced GAPDH sulfhydration affects PSD95 degradation and memory. *Mol. Cell.* **56**, 786–795.

132. Sen T., Saha P., Jiang T., Sen N. 2020. Sulfhydration of AKT triggers Tau-phosphorylation by activating glycogen synthase kinase 3β in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **117**, 4418–4427.

133. Wang X., Du J., Cui H. 2014. Sulfur dioxide a double-faced molecule in mammals. *Life Sci.* **98**, 63–67.

134. Rodkin S., Dzreyan V., Bibov M., Ermakov A., Derezina T., Kirichenko E. 2022. NO-dependent mechanisms of p53 expression and cell death in rat's dorsal root ganglia after sciatic-nerve transection. *Biomedicines.* **10**, 1664.

135. Nakaya N., Lowe S., Taya Y., Chenchik A., Enikolopov G. 2000. Specific pattern of p53 phosphorylation during nitric oxide-induced cell cycle arrest. *Oncogene.* **19**, 6369–6375.

136. Wang X., Zalcenstein A., Oren M. 2003. Nitric oxide promotes p53 nuclear retention and sensitizes neuroblastoma cells to apoptosis by ionizing radiation. *Cell Death Differ.* **10**, 468–476.

137. Sun J., Li X., Gu X., Du H., Zhang G., Wu J., Wang F. 2021. Neuroprotective effect of hydrogen sulfide against glutamate-induced oxidative stress is mediated via the p53/glutaminase 2 pathway after traumatic brain injury. *Aging.* **13**, 7180–7189.

138. Luo Q., Wu X., Chang W., Zhao P., Nan Y., Zhu X., Katz J., Su D., Liu Z. 2020. ARID1A prevents squamous cell carcinoma initiation and chemoresistance by antagonizing pRb/E2F1/c-Myc-mediated cancer stemness. *Cell Death Differ.* **27**, 1981–1997.

139. Cui X., Zhang J., Ma P., Myers D., Goldberg I., Sittler K., Barb J., Munson P., del Pilar Cintron A., McCoy J., Wang S., Danner R. 2005. cGMP-independent nitric oxide signaling and regulation of the cell cycle. *BMC Genomics.* **6**, 151.

140. Cai Z., Guo H., Wang C., Wei M., Cheng C., Yang Z., Chen Y., Le W., Li S. 2016. Double-edged roles of nitric oxide signaling on APP processing and amyloid-β production in vitro preliminary evidence from sodium nitroprusside. *Neurotox. Res.* **29**, 21–34.

141. Kobayashi S., Sasaki T., Katayama T., Hasegawa T., Nagano A., Sato K. 2010. Temporal–spatial expression of presenilin 1 and the production of amyloid-β after acute spinal cord injury in adult rat. *Neurochem. Int.* **56**, 387–393.

142. Ayton S., Lei P., Hare D.J., Duce J.A., George J.L., Adlard P.A., McLean C., Rogers J.T., Cherny R.A., Finkelstein D.I., Bush A.I. 2015 Parkinson's disease iron deposition caused by nitric oxide-induced loss of β-amyloid precursor protein. *J. Neurosci.* **35**, 3591–3597.

143. Tejedo J., Bernabé J., Ramírez R., Sobrino F. 1999. NO induces a cGMP-independent release of cytochrome c from mitochondria which precedes caspase 3 activation in insulin producing RINm5F cells. *FEBS Lett.* **459**, 238–243.

144. Huang Z., Pinto J., Deng H., Richie J. 2008. Inhibition of caspase-3 activity and activation by protein glutathionylation. *Biochem. Pharmacol.* **75**, 2234–2244.

145. Xu C., Zhang M., Zhang G., Yan S., Yan W. 2021. Hydrogen sulfide improves functional recovery in rat traumatic spinal cord injury model by inducing nuclear translocation of NF-E2-related factor 2. *Biol. Pharm. Bull.* **44**, b21-00259.

146. Ye X., Li Y., Lv B., Qiu B., Zhang S., Peng H., Kong W., Tang C., Huang Y., Du J., Jin H. 2022. Endogenous hydrogen sulfide persulfidates caspase-3 at cysteine 163 to inhibit doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **20**, 6153772.

147. Wu J., Lipinski M. 2019. Autophagy in neurotrauma good bad or dysregulated. *Cells.* **8**, 693.

148. Sarkar S., Korolchuk V., Renna M., Imarisio S., Fleming A., Williams A., Garcia-Arencibia M., Rose C., Luo S., Underwood B., Kroemer G., O'Kane C., Rubinsztein D. 2011. Complex inhibitory effects of nitric oxide on autophagy. *Mol. Cell.* **43**, 19–32.

149. Cervia D., Perrotta C., Moscheni C., De Palma C. 2013. Nitric oxide and sphingolipids control apoptosis and autophagy with a significant impact on Alzheimer's disease. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* **27**, 11–22.

150. Li L., Jiang H., Li Y., Guo Y. 2015. Hydrogen sulfide protects spinal cord and induces autophagy via miR-30c in a rat model of spinal cord ischemia-reperfusion injury. *J. Biomed. Sci.* **22**, 50.

151. Zhou J., Jin Y., Lei Y., Liu T., Wan Z., Meng H., Wang H. 2020. Ferroptosis is regulated by mitochondria in neurodegenerative diseases. *Neurodegener. Dis.* **20**, 20–34.

152. Feng Z., Min L., Chen H., Deng W., Tan M., Liu H., Hou J. 2021. Iron overload in the motor cortex induces neuronal ferroptosis following spinal cord injury. *Redox Biol.* **43**, 101984.

153. Yu Y., Li X., Wu X., Li X., Wei J., Chen X., Sun Z., Zhang Q. 2023. Sodium hydrosulfide inhibits hemin-induced ferroptosis and lipid peroxidation in BV2 cells via the CBS/H2S system. *Cell. Signal.* **104**, 110594.

154. Hu X., Chen H., Xu H., Wu Y., Wu C., Jia C., Li Y., Sheng S., Xu C., Xu H., Ni W., Zhou, K. 2020. Role of pyroptosis in traumatic brain and spinal cord injuries. *Int. J. Biol. Sci.* **16**, 2042–2050.

155. Chen X., Huang X., Liu C., Li S., Yang Z., Zhang F., Chen X., Shan H., Tao L., Zhang M. 2022. Surface-fill H2S-releasing silk fibroin hydrogel for brain repair through the repression of neuronal pyroptosis. *Acta Biomater.* **154**, 259–274.

156. Godínez-Rubí M., Rojas-Mayorquín A., Ortuño-Sahagún D. 2013. Nitric oxide donors as neuroprotective agents after an ischemic stroke-related inflammatory reaction. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **16**, 297357.

157. Fernandez P., Pozo-Rodrigalvarez A., Serrano J., Martinez-Murillo R. 2010. Nitric oxide target for therapeutic strategies in alzheimers disease. *Curr. Pharm. Des.* **16,** 2837–2850.

158. Singh S., Das T., Ravindran A. Chaturvedi R.K. Shukla Y. Agarwal A.K. Dikshit M. 2005. Involvement of nitric oxide in neurodegeneration a study on the experimental models of Parkinson's disease. *Redox Rep.* **10**, 103–109.

159. Lu D., Mahmood A., Zhang R., Li Y. 2003. Chopp M. Upregulation of neurogenesis and reduction in functional deficits following administration of DETA/

NONOate a nitric oxide donor after traumatic brain injury in rats. *J. Neurosurg.* **99**, 351–361.

160. Khan M., Im Y., Shunmugavel A., Gilg A., Dhindsa R., Singh A., Singh I. 2009. Administration of S-nitrosoglutathione after traumatic brain injury protects the neurovascular unit and reduces secondary injury in a rat model of controlled cortical impact. *J. Neuroinflammation*. **6**, 32.
161. Pannu R., Singh I. 2006. Pharmacological strategies for the regulation of inducible nitric oxide synthase neurodegenerative versus neuroprotective mechanisms. *Neurochem. Int.* **49**, 170–182.
162. Lai Y., Tian Y., You X., Du J., Huang J. 2022. Effects of sphingolipid metabolism disorders on endothelial cells. *Lipids Health Dis.* **21**, 101.
163. Pannu R., Won J., Khan M., Singh A., Singh I. 2004. A novel role of lactosylceramide in the regulation of lipopolysaccharide/interferon-γ-mediated inducible nitric oxide synthase gene expression implications for neuroinflammatory diseases. *J. Neurosci.* **24**, 5942–5954.
164. Jia J., Xiao Y., Wang W., Qing L., Xu Y., Song H., Zhen X., Ao G., Alkayed N., Cheng J. 2013. Differential mechanisms underlying neuroprotection of hydrogen sulfide donors against oxidative stress. *Neurochem. Int.* **62**, 1072–1078.
165. Wang R., Wu X., Tian Z., Hu T., Cai C., Wu G., Jiang G., Liu B. 2023. Sustained release of hydrogen sulfide from anisotropic ferrofluid hydrogel for the repair of spinal cord injury. *Bioact. Mater.* **23**, 118–128.
166. Liu Y., Pan L., Jiang A., Yin M. 2018. Hydrogen sulfide upregulated lncRNA CasC7 to reduce neuronal cell apoptosis in spinal cord ischemia-reperfusion injury rat. *Biomed. Pharmacother.* **98**, 856–862.
167. Asimakopoulou A., Panopoulos P., Chasapis C., Coletta C., Zhou Z., Cirino G, Giannis A., Szabo C., Spyroulias G., Papapetropoulos A. 2013. Selectivity of commonly used pharmacological inhibitors for cystathionine β synthase (CBS) and cystathionine γ lyase (CSE). *Br. J. Pharmacol.* **169**, 922–932.
168. Wang F., Zhou H., Zhang X. 2022. SAM a cystathionine beta-synthase activator promotes hydrogen sulfide to promote neural repair resulting from massive cerebral infarction induced by middle cerebral artery occlusion. *Metab. Brain Dis.* **37**, 1641–1654.

Role of Nitric Oxide and Hydrogen Sulfide in Neuronal and Glial Cell Death in Neurodegenerative Processes

S. V. Rodkin[1], *, C. D. Nwosu[1]

[1]Department of Bioengineering, Faculty of Bioengineering and Veterinary Medicine, Don State Technical University, Rostov-on-Don, 344000 Russia

**e-mail: rodkin_stas@mail.ru*

Neurodegeneration is a complex progressive pathological process leading to the neuronal death, which is induced by various external and internal factors. Neurodegenerative diseases, injuries of the central and peripheral nervous system, mental disorders, and a number of other pathological conditions, accompanied by functional and structural degradation of neurons and their death, is a serious problem in the global healthcare system, as due to these diseases millions of people around the world become disabled or die every year. The situation is complicated by the lack of selective, clinically effective neuroprotective drugs. It has been shown that nitric oxide (NO) and hydrogen sulfide (H_2S) are actively involved in neurodegeneration and cell death of neurons and glia, but their role is not completely clear. This review considers NO- and H_2S-dependent signaling mechanisms underlying the pathogenesis of neurodegenerative processes. The prospects for further studies of the role of NO and H_2S in the nervous tissue under conditions of pathological conditions associated with neurodegeneration are considered.

Keywords: nitric oxide, hydrogen sulfide, neurodegeneration, neurons, glial cells, oxidative stress, apoptosis, autophagy, axotomy