

H₂S В НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ: «ДВУЛИКИЙ ЯНУС»

Евгения Эдуардовна КОЛЕСНИКОВА

*Институт морских биологических исследований им. А.О. Ковалевского РАН
299011, г. Севастополь, просп. Нахимова, 2*

В обзоре представлены данные литературы об участии сульфида водорода (сероводород, H₂S) в качестве сигнальной молекулы в патогенезе нейродегенеративных заболеваний – болезни Паркинсона (БП), болезни Альцгеймера (БА), болезни Хантингтона (БХ) и бокового амиотрофического склероза (БАС). В центральной нервной системе уровень H₂S определяется ферментами его синтеза – цистатионин-β-синтазой (CBS) и цистатионин-γ-лиазой (CSE). H₂S – газообразный трансмиссер, действие которого реализуется посредством химической и конформационной модификации молекул белков одновременно в объемных пулах клеток – «широком поле». Эффекты H₂S отличаются разнонаправленностью, при достижении определенного порога сдвигаясь от нейропротекции к нейродегенерации. Оказалось, что процессы нейродегенерации опосредуются как повышенным (при БАС), так и пониженным (при БП, БА, БХ) уровнем продукции H₂S, определяемым активностью отдельных ферментов его синтеза – CBS (БП, БА, БАС) и CSE (БХ), что приводит к разворачиванию характерного для определенного заболевания паттерна неврологических событий. Патогенез нейродегенеративных заболеваний также предполагает изменения метаболизма серосодержащих аминокислот и тиол-дисульфидного гомеостаза как составной части H₂S-зависимых сигнальных путей. Разнонаправленное негативное воздействие, вовлечение разных ферментов синтеза и продуктов преобразования сульфида водорода в механизмы развития патологии предполагает двойственную природу H₂S в качестве сигнальной молекулы.

Ключевые слова: сульфид водорода, нейродегенерация, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Средства федерального бюджета по НИОКТР № АААА-А18-118021490093-4 «Функциональные, метаболические и токсикологические аспекты существования гидробионтов и их популяций в биотопах с различным физико-химическим режимом» и № АААА-А18-118020790229-7 «Структурно-функциональная организация, продуктивность и устойчивость морских пелагических экосистем».

Автор для переписки: Колесникова Е.Э., e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

Для цитирования: Колесникова Е.Э. H₂S в нейродегенерации: «Двуликий Янус». *Сибирский научный медицинский журнал.* 2019; 39 (5): 41–51. doi: 10.15372/SSMJ20190505.

H₂S IN THE NEURODEGENERATION: A «DOUBLE-FACED JANUS»

Evgeniya Eduardovna KOLESNIKOVA

*A.O. Kovalevsky Institute of Marine Biological Research of RAS
299011, Sevastopol, Nakhimov av., 2*

This paper reviews current literature data on the participation of hydrogen sulfide (H₂S) in the pathogenesis of neurodegenerative disorders – Parkinson’s disease (PD), Alzheimer’s disease (AD), Huntington’s disease (HD) and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). In the CNS the level of H₂S is determined by the enzymes of its synthesis – cystathionine-β-synthase (CBS) and cystathionine-γ-lyase (CSE). H₂S is a gasotransmitter, the action of which is realized through chemical and conformational modification of protein molecules simultaneously in spacious pools of cells – in a «broad field». The effects of H₂S are highly divergent when a certain threshold is reached, it moves from the neuroprotection to the neurodegeneration. The neurodegeneration is mediated by both increased (in ALS) and decreased (PD, AD, HD) levels of H₂S production, which is determined by the activity of different enzymes of its synthesis – CBS (PD, AD, ALS) or CSE (HD) – depending on the specificity of the certain disorder, that leads to the deployment of the especial pattern of neurological events. The disturbances in sulfur-containing amino acids metabolism and thiol-disulfide homeostasis are an integrative part in H₂S-dependent mechanism of the neurodegeneration. The opposite/divergent negative effect of H₂S, the involvement of different enzymes of its synthesis and some products of transformation in the pathological process suggest about the dual nature of H₂S as a signaling molecule at neurodegenerative disorders.

Key words: hydrogen sulfide, neurodegeneration, Parkinson’s disease, Alzheimer’s disease, Huntington’s disease, amyotrophic lateral sclerosis.

Conflict of interests. Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Acknowledgments. This study was funded by the Federal Budget in the framework of the Research, Development, and Technological Work No. AAAA-A18-118021490093-4 «Functional, metabolic, and toxicological aspects of the existence of aquatic organisms and their populations in biotopes with different physical and chemical regimes» and No. AAAA-A18-118020790229-7 «Structural and functional organization, productivity and sustainability of marine pelagic ecosystems».

Correspondence author: Kolesnikova E.E., e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

Citation: Kolesnikova E.E. H₂S in the neurodegeneration: A «double-faced Janus». *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (5): 41–51. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190505.

Increasing evidence suggests that it (H₂S)
is a «double-faced Janus»...

(P. Longone et al., 2015)

Физиологические свойства сульфида водорода (сероводород, H₂S) в центральной нервной системе (ЦНС) впервые были обозначены еще в 1996 г. [3] после установления его способности избирательно воздействовать на функции, опосредуемые глутаматергическими NMDA-рецепторами, и вызывать долговременную потенциацию – длительное усиление синаптической передачи между двумя нейронами [3]. В дальнейшем круг физиологических и патологических функций H₂S в ЦНС был значительно расширен и установлены новые грани нейробиологии, нейрехимии, нейрофизиологии, нейропатологии в свете сигнальных свойств H₂S.

Нейродегенеративные заболевания занимают одно из ведущих мест в неврологической патологии, являясь основной причиной двигательных расстройств и деменции. Многие неврологические расстройства и заболевания сопровождаются специфическими повреждениями и последующей гибелью нейронов, которые составляют основное ядро симптоматики и являются их оценочными маркерами, включая такие формы патологии, как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорез Хантингтона, боковой амиотрофический склероз и некоторые другие. Выявление специфических генетических и средовых факторов, ответственных за развитие этих заболеваний, послужило подтверждением общего пути гибели нейронов – апоптоза – с участием окислительного стресса, нарушенного гомеостаза кальция, дисфункции митохондрий, изменения конформационных свойств белков и активации цистеиновых протеаз (каспаз). Каскаду патологических событий в ЦНС способствуют либо противодействуют физиологически значимые молекулы, к числу которых можно отнести H₂S в качестве газообразного передатчика, регулирующего метаболические процессы, осуществляющего переменное управление адаптивной и репаративной функциями мозга в условиях нормы, старения и патологии.

Биохимия сульфида водорода. H₂S считается третьим газообразным трансмисмиттером (наряду с монооксидом азота NO и монооксидом углерода CO) и эндогенным нейромодулятором, осуществляющим многочисленные функции в ЦНС. В свое время факт присутствия H₂S в тканях мозга млекопитающих побудил исследователей к изучению его физиологических эффектов [3]. Было установлено, что в тканях мозга H₂S синтезируется ферментом цистатионин-β-синтазой (CBS). Поскольку другой фермент синтеза H₂S, цистатионин-γ-лиаза (CSE), при исследовании выявлен не был, то CBS длительное время считалась единственным источником H₂S в нервной ткани. Однако в дальнейшем H₂S был обнаружен в гомогенатах тканей мозга нокаутированных по гену CBS мышей, что привело к идентификации третьего пути образования H₂S, который регулируется 3-меркаптопируватсеротрансферазой (3-MST) вместе с цистеинаминотрансферазой (CAT) [39].

В тканях мозга развивающегося эмбриона уровень CBS достаточно низок, на этапе от позднего пренатального до раннего постнатального периода развития он постепенно увеличивается, а в мозге взрослого человека постепенно снижается [12]. Поскольку содержание CSE в тканях мозга чрезвычайно низко, считается, что вклад CSE в регуляцию жизнедеятельности нейронов может быть минимальным по сравнению с другими ферментами синтеза – CBS или 3-MST/CAT. H₂S образуется в результате ряда ферментативных преобразований, субстратом для которых служат серосодержащие аминокислоты L-цистеин, L-гомоцистеин и L-цистатинин (рис. 1). Биохимия H₂S детально описана большим количеством авторов [19, 20, 29, 30, 39].

Произведенный H₂S может длительно «храниться» в организме – в менее лабильном, негетовом состоянии – в виде сульфановой серы: в сульфанах атомы двухвалентной серы связываются

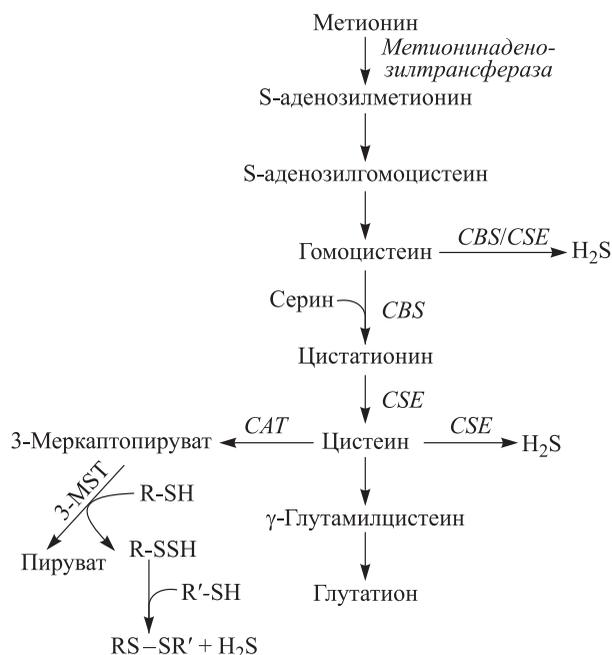


Рис. 1. Эндогенный биосинтез сероводорода (H_2S) у млекопитающих [33]

Fig. 1. Endogenous biosynthesis of hydrogen sulfide (H_2S) in mammals [33]

с другими атомами серы, образуя дисульфидные соединения. Концентрацию «активного» H_2S напрямую связывают со скоростью его продукции и метаболизма, способами «хранения» в результате связывания в форме сульфановой серы и последующего высвобождения [20]. H_2S метаболизируется митохондриями посредством специальных, окисляющих H_2S энзимов [29]. В физиологическом растворе при температуре 37 °C и pH 7,4 приблизительно 1/5 наличного газообразного медиатора существует в недиссоциировавшей форме (H_2S), оставшиеся 4/5 представлены в виде HS^- (70–80 %) и S^{2-} (в незначительном количестве) в равновесном с самим H_2S состоянии [30].

Известно, что в качестве сигнальной молекулы в ЦНС H_2S принимает активное участие во многих физиологических процессах, взаимодействуя с опосредуемыми cAMP/РКА, ERK и PI3K/Akt сигнальными путями, осуществляет нейропротекцию (в частности, посредством регуляции системы глутатиона, контроля высвобождения глутамата, противовоспалительного действия, антиапоптотического эффекта), вовлекается в процессы нейротрансмиссии (взаимодействие с рецепторами глутамата и ГАМК) [3, 16, 17, 29, 31, 37, 41]. Кроме того, в настоящее время накоплен определенный массив данных, свидетельствующих о вовлечении H_2S в патогенез ряда нейродегенеративных заболеваний.

Болезнь Паркинсона (БП, дрожательный паралич). БП – второе по распространенности

нейродегенеративное заболевание, которое затрагивает более 1 % населения в популяционной группе старше 65 лет и около 4–5 % людей старше 85 лет. В ряде случаев симптомы БП могут проявляться уже на третьем или четвертом десятилетии жизни человека при условии генетической предрасположенности к данному заболеванию. Стандартизированная заболеваемость БП составляет около 20 случаев на 100 000 населения, распространенность – 120–180 случаев на 100 000 населения [2].

Основой патологических процессов при БП считают потерю клеток в substantia nigra pars compacta с одновременным накоплением внутри нейронов агрегатов белка α -синуклеина в тельцах Леви и образованием нейритов. Известно, что патология Леви при БП затрагивает не только дофаминергические клетки, но и другие медиаторные системы мозга, что объясняет широкий клинический спектр симптомов и признаков заболевания [1]. Основные симптомы БП (тремор покоя, брадикинезия, мышечная ригидность и др.) являются результатом прогрессирующей дегенерации содержащих дофамин пигментированных нейронов ряда структур ствола мозга, что сопровождается хронической дисфункцией нигростриарного, мезолимбического и мезокортикального дофаминергических путей ЦНС. Таким образом, БП представляет собой тяжелое прогрессирующее заболевание всего мозга [1].

Мутации генов *SNCA*, *PARK2*, *LRRK2*, *PINK1*, *DJ1*, *UCHL1*, *ATP13A2* вызывают лишь небольшую долю (5–10 %) всех известных случаев манифестации так называемой семейной формы БП (аутосомно-доминантная форма БП), что заставляет признать превалирующую роль негенетических факторов, взаимодействующих с уязвимыми локусами генетического аппарата [1]. Несмотря на результаты генетических исследований семейной формы БП, точные механизмы, лежащие в основе селективной потери дофаминергических клеток при спорадической форме заболевания, до сих пор не понятны. Развитие БП наиболее часто ассоциируют с митохондриальной дисфункцией, окислительным стрессом, снижением уровня антиоксидантной защиты.

Роль H_2S в патогенезе БП. Нарушения метаболизма и путей реализации влияния H_2S могут служить потенциальной составной частью механизма развития БП. При воспроизведении паркинсонического синдрома с помощью специфических нейротоксинов – 6-гидроксидофамина и ротенона – у крыс было зарегистрировано значительное падение содержания H_2S в substantia nigra и стриатуме [17]. Сходное уменьшение продукции H_2S и снижение экспрессии CBS также отмечалось в астроцитах в срезах мозга при

нокауте гена *DJ-1*, кодирующего одноименный белок [5], который выполняет роль «сенсора» окислительного стресса и опосредует развитие семейной формы БП вследствие резкого повышения чувствительности клеток к действию активных форм кислорода (АФК). Белок DJ-1 тесно связан с другим белком – паркином, который обладает способностью стабилизировать мутантные формы DJ-1; вместе с тем, в стриатуме пациентов *post mortem* обнаруживается значительное снижение степени сульфидирования (присоединения меркаптогруппы –SH) паркина с соответствующим уменьшением его ферментативной активности [43].

Белок паркин, кодируемый геном *PARK2*, является E3 убиквитин-лигазой, непосредственной функцией которой является перенос убиквитина с убиквитин-конъюгирующего фермента (E2) на специфичные субстраты, регуляция уровня белков и уничтожение их протеасомами [43]. В тканях мозга здоровых людей паркин составляет часть стабильного белкового комплекса, включающего гликозилированную изоформу α -синуклеина (Sp22). У больных с аутосомно-рецессивной ювенильной формой БП в нейронах, несущих протяженные делеции экзонов гена *PARK2* и миссенс-мутации, блокируется связывание паркина с Sp22 [26], что обуславливает накопление последнего в цитоплазме нейронов. Кроме того, мутантная форма паркина теряет свою нормальную ферментативную функцию, в результате чего в тканях мозга накапливается неструктурированный нерастворимый белок Pael-R (parkin-associated endothelin receptor-like receptor) и происходит гибель нейронов на фоне высокой степени его убиквитирования. Вместе с тем ГАМК-ергические нейроны globus pallidus остаются неповрежденными даже на фоне интенсивной экспрессии Pael-R, что может указывать на избирательную уязвимость нейронов substantia nigra по отношению к аномальному уровню Pael-R [11].

Одновременно в образцах крови пациентов с идиопатической формой БП наблюдается снижение уровня восстановленных и общих тиолов, производных H_2S [45]. Пул тиолов в плазме – незаменимый антиоксидантный буфер, состоящий из альбумина, цистеина, гомоцистеина, глутатиона, глутамилцистеина и цистеинилглицина. Тиолы превращаются в дисульфиды при реакции с молекулами окислителя, таким образом защищая организм от окислительного повреждения. Между содержанием тиолов, общих тиолов, их соотношением, а также длительностью и стадией заболевания установлена достоверная обратная связь. В то же время прослеживается положительная корреляционная зависимость между со-

отношением содержания дисульфидов и восстановленных тиолов, дисульфидов и общих тиолов с одной стороны и длительностью и стадией БП с другой. Очевидно, что патогенез БП кроме дефицита H_2S предполагает наличие также определенных нарушений тиол-дисульфидного гомеостаза как составной части H_2S -сигнальных путей.

Болезнь Альцгеймера (БА, сенильная деменция альцгеймеровского типа). БА, один из наиболее известных типов деменции, возникает в результате активации микроглии и появления нейритных бляшек, содержащих белок β -амилоид; патологические процессы затрагивают кору больших полушарий мозга и гиппокамп, что сопровождается развитием тяжелой когнитивной дисфункции. БА – прогрессирующее нейродегенеративное неизлечимое заболевание, диагностируемое у людей старше 65 лет (спорадическая форма БА); менее распространены ранние формы БА (семейные или генетические), которые могут встречаться в намного более раннем возрасте. БА охватывает приблизительно 30–45 млн человек и составляет, по меньшей мере, 60 % всех случаев клинической деменции. В настоящее время предполагается, что БА обладает многофакторной этиологией, которая включает ряд отдельных этиопатогенетических механизмов.

БА характеризуется сложной этиологией. Основу ее развития определяет многофакторность как генетических (мутации генов *PSEN1*, *PSEN2* или *APP*, которые связаны с ранним наступлением БА, гена *APOE4*, ассоциированные с поздним наступлением БА), так и спорадических причин возникновения заболевания [33]. Двумя отличительными морфологическими признаками БА считаются внутриклеточные нейрофибриллярные клубочки, состоящие из гиперфосфорилированного тау-белка, и внеклеточные β -амилоидные бляшки. При БА тау-белок претерпевает гиперфосфорилирование, теряет нормальную способность стабилизировать микротрубочки и агрегируется в клетке с образованием патоморфологических структур в виде парных спиральных филаментов и нейрофибриллярных клубков. Нейротоксичность β -амилоида проявляется нарушением гомеостаза кальция, индукцией окислительного стресса, эксайтотоксичностью, воспалительными процессами, интенсификацией апоптоза. Возраст-зависимое повышение уровня β -амилоида отмечается как у индивидов со слабыми когнитивными нарушениями, так и у пациентов с БА [14, 35], что указывает на определенную роль фактора старения в депонировании белка в тканях мозга, ведущем к утрате нейронов, ухудшению памяти, изменениям плотности распределения, морфологии и особенностей функционирования синапсов.

Участие H_2S в патогенезе БА. Здоровые ткани головного мозга человека содержат достаточно высокие концентрации (до 160 мкМ) H_2S ; при развитии БА содержание H_2S уменьшается приблизительно на 55 % [13, 19]. Одновременно в плазме крови пациентов концентрация H_2S также снижается; установлено, что уровень H_2S и степень выраженности симптомов заболевания связаны обратной корреляционной связью [21]. Кроме того, в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) больных БА уменьшалось и содержание S-аденозилметионина, служащего аллостерическим активатором CBS, равно как и продукта его деметилирования – S-аденозилгомоцистеина, промежуточного соединения в синтезе цистеина и аденозина, образующегося при деметилировании S-аденозилметионина [28]. При сравнении биохимических маркеров H_2S -метаболизма в тканях мозга пациентов с БА и идиопатической формой БП установлено, что концентрации S-аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина в затылочной зоне коры больших полушарий мозга пациентов с БП имели «нормальные» значения и резко снижались у больных БА.

CBS, основной фермент синтеза H_2S в нервной ткани, катализирует реакцию с гомоцистеином в качестве субстрата с последующим образованием цистатиона, а также производит H_2S из L-цистеина. S-аденозилметионин обладает выраженной способностью усиливать функцию CBS на обоих метаболических путях, по-видимому, претерпевающих при БА существенные ограничения. Следует отметить, что у пациентов с БА сниженное по сравнению со здоровыми людьми соответствующего возраста количество S-аденозилметионина и H_2S [13, 18] не сопровождается изменением экспрессии CBS [13].

При БА ткани мозга содержат повышенное количество гомоцистеина [13] – тиолсодержащей аминокислоты с возбуждающим действием, обладающей выраженной способностью повышать уязвимость нейронов к эксайтотоксическим повреждениям. У пожилых людей гипергомоцистеинемия связывают со снижением когнитивных способностей [24] и повышением риска развития БА [18]. Более 40 % пациентов с БА также демонстрируют высокую концентрацию гомоцистеина в плазме крови на фоне большей скорости атрофии нервной ткани [18].

Результаты клинических наблюдений о вовлечении H_2S в патогенез БА также находят подтверждение при моделировании заболевания с использованием экспериментальных животных. Так, мыши линии APP/PS1 экспрессируют химерный белок-предшественник β -амилоида мыши и человека (Mo/HuAPP695swе) и мутантный пресенилин человека (PS1-dE9), за счет которых агре-

гация β -амилоида в тканях мозга наблюдается уже в возрасте 4–6 мес., постепенно нарастая к 12 месяцу жизни. Такое накопление β -амилоида в коре больших полушарий и гиппокампе у мышей APP/PS1 сопровождается снижением уровня H_2S [15], который достигает минимума к 12 месяцу жизни. Уменьшение уровня H_2S в коре и гиппокампе происходит на фоне снижения активности и экспрессии CBS, которое связывают с падением количества CBS-содержащих нейронов и, вероятно, со снижением экспрессии гена, кодирующего CBS [15].

Болезнь Хантингтона (БХ, болезнь Гентингтона, синдром Хантингтона, хорея Хантингтона). БХ известна как аутосомальное нейродегенеративное заболевание, которое возникает в результате глубокого селективного повреждения corpus striatum и сопровождается непроизвольными движениями, двигательной дисфункцией наряду с психическими нарушениями. БХ вызывает патологический повтор триплета цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ), который кодирует аминокислоту глутамин, в коротком плече четыре хромосомы в 1-м экзоне гена белка хантингтина (Htt) [9, 25]; при количестве повторов ЦАГ более 37 в кодируемом этим геном белке с его N-конца появляется аномально длинный полиглутаминовый тракт, придающий Htt не характерные ему свойства и являющийся предполагаемой причиной заболевания. Htt осуществляет функцию транскрипционного регулятора, и появление мутантной формы mHtt может способствовать сбою в регуляции сигнальных клеточных путей, а также образованию и накоплению полиглутаминсодержащих агрегатов в ядре и цитоплазме клеток, митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу, нейротоксическим проявлениям, гибели нейронов стриатума и, как следствие, моторным и психическим нарушениям. Основу характерного для БХ паттерна гибели нейронов может составлять селективное связывание небольшого G-белка Rhes (Ras homologue enriched in the striatum), экспрессирующегося преимущественно в стриатуме, с mHtt, что усиливает нейротоксические свойства последнего [40].

Определенный интерес представляет тот факт, что помимо БХ экспансия ЦАГ обнаруживается еще при семи нейродегенеративных заболеваниях, включая спинальную и бульбарную мышечную атрофию, спиноцеребеллярную атаксию 1, 2, 3, 6 типа, дентаторубральную атрофию, болезнь Мачадо – Джозефа [6, 25]. Вместе с тем несмотря на относительную универсальность данной мутации паттерн гибели нейронов между упомянутыми нозологическими единицами существенно различается.

При БХ нейродегенеративный процесс уменьшает объем извилин коры больших полушарий, белого вещества, гиппокампа, миндалевидного тела, таламуса, хвостатого ядра и скорлупы, приводит к снижению на 30 % массы мозга пациентов [27]. Клинически БХ проявляется триадой симптомов в виде двигательных расстройств, психических и когнитивных нарушений. В западном полушарии распространенность БХ составляет 4–10 на 100 000 населения, средний возраст начала заболевания около 40 лет со смертельным исходом спустя 15–20 лет [36].

Снижение уровня CSE при БХ. В патогенезе БХ лидирующую роль играет CSE, которая является основным «генератором» цистеина из цистатионина [32, 34]. Исследования модели БХ – линии клеток стриатума со 111 повторами глутамина, $STHdh^{Q111/Q111}$ (Q111), показали существенное снижение уровня CSE по сравнению с контролем в виде $STHdh^{Q7/Q7}$ (Q7), линии клеток с 7 повторами глутамина [32, 34]. В мозге мышей трансгенной линии R6/2 с экспансией более 150 повторов отмечено снижение содержания CSE в стриатуме, коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе и стволе мозга, но не в мозжечке [25]. В тканях мозга пациентов с БХ содержание CSE также существенно ограничено в стриатуме (на 85–90 %), относительно снижено в коре больших полушарий и практически не отклоняется от нормы в мозжечке, что сопоставимо с восприимчивостью упомянутых регионов мозга к характерным для БХ дегенеративным повреждениям [32].

У трансгенных мышей со встроенным человеческим геном, несущим от 115 до 156 повторов триплета ЦАГ, происходит образование выраженных внутриклеточных включений, в состав которых входят Htt и убиквитин. Их появление в стриатуме трансгенных мышей с последующей внутриядерной транслокацией поразительно похоже на аномалии ядер, наблюдаемые в материалах биопсии стриатума и кортекса пациентов с БХ [9]. По-видимому, отмечаемая при БХ утрата цитозольного пула CSE может служить также отражением ее транслокации в специфические нерастворимые агрегаты, характерные для данного заболевания [9]. Вместе с тем остается неясной патофизиологическая роль агрегации CSE при БХ, определяющая, в первую очередь, пониженную продукцию цистеина и интенсивность синтеза H_2S .

По-видимому, при БХ нарушается транскрипция CSE на уровне регуляции этого процесса. mHtt может реализовывать свой токсический эффект посредством нарушения транскрипции за счет связывания mHtt с транскрипционным фактором Sp1 (specificity protein 1), что приводит к ингибированию последнего [34]. Повышенная экс-

прессия одновременно Sp1 и его ко-активатора, четвертой субъединицы (TAF4) транскрипционного фактора TFIIID (transcription initiation factor), препятствует уменьшению экспрессии мРНК и содержания CSE в клетках Q111. Таким образом, с высокой долей вероятности можно заключить, что истощение CSE при БХ в первую очередь связано с нарушениями транскрипции CSE.

Нарушение метаболизма цистеина при БХ. Окислительный стресс и старение сопровождаются дефицитом цистеина. Цистеин может достаточно просто окисляться до дисульфида (цистина), и соотношение восстановленной и окисленной форм аминокислоты в цитоплазме определяет ее редокс-статус [33]. БХ также характеризуется нарушением метаболизма цистеина [32]. Низкая экспрессия CSE в нейронах вызывает уменьшение уровня цистеина и интенсивности синтеза H_2S [32, 34], что сопровождается нарушением окислительно-восстановительного баланса и изменением характера реакции на стрессорные факторы. В дополнение к субоптимальному синтезу при БХ отмечаются нарушения функции цистеина, а также транспортеров цистина (дисульфида цистеина), что в конечном итоге приводит к дефициту аминокислоты и усилению продукции АФК. В условиях стресса функция CSE регулируется транскрипционным фактором ATF4 (activating transcription factor 4), регулятором метаболизма аминокислот; при БХ установлено существенное нарушение экспрессии ATF4 при дефиците цистеина, приводящее к метаболическим нарушениям [37].

Боковой амиотрофический склероз (БАС, болезнь Шарко, болезнь Лу Герига). БАС – нейродегенеративное заболевание, вызывающее мышечную атрофию и паралич. БАС возникает в результате селективной дегенерации «верхних» (в моторной коре головного мозга) и «нижних» (в передних рогах спинного мозга и ядрах черепных нервов) моторных нейронов; повреждения не ограничиваются двигательными нейронами и затрагивают сенсорные и аксональные проекции мотонейронов [39]. Обычно БАС достаточно быстро прогрессирует, смерть пациента наступает в течение 3–5 лет после постановки диагноза. Большинство людей с симптомами БАС умирают от нарастающей дыхательной недостаточности либо пневмонии.

В подавляющем большинстве случаев БАС является спорадическим заболеванием, однако примерно 5–10 % случаев [4] составляют семейные, аутосомно-доминантные формы заболевания. Первым геном, мутация которого была установлена при семейном БАС, был ген, расположенный на 21-й хромосоме, отвечающий за кодирование медь-цинковой изоформы суперок-

сиддисмутазы (СОД1). СОД1 считают одним из ключевых белков, участвующих в избирательном повреждении моторных нейронов при БАС. СОД1 катализирует преобразование супероксидного анион-радикала в H_2O_2 и способствует защите клеток от повреждений, связанных с токсическим действием АФК. К настоящему времени установлено более 150 вариантов патогенных мутаций СОД1 [4]. Почти все они являются доминирующими миссенс-мутациями и, по-видимому, могут определять порядка 2–3 % случаев спорадической формы БАС. Влияние мутаций на функцию СОД1 определяется их разновидностями и расположением в последовательности ДНК. Вместе с тем механизм дегенерации нейронов по семейному или спорадическому типу БАС не установлен.

Определенную роль в нейродегенерации и ускорении гибели моторных нейронов могут играть астроциты, экспрессирующие мутации в гене СОД1 [8]. Первичным индикатором БАС при СОД1-опосредованных мутациях служат внутриклеточные включения в астроцитах, которые интенсивно окрашиваются антителами к СОД1 и убиквитину, а также СОД1-содержащие агрегаты в моторных нейронах [8]. На конечной стадии манифестации симптомов заболевания, на фоне 2-кратного увеличения уровня СОД1 в экстрактах спинного мозга и 60%-й утраты аксонов крупных мотонейронов, астроциты содержат в 10 раз больше включений, чем нервные клетки, что указывает на астроглию как главную «мишень» СОД1.

Моделирование БАС на животных показало, что разные варианты мутации СОД1 могут быть связаны с манифестацией разных форм патологии [8, 35]. Большинство обнаруживаемых в гене СОД1 мутаций приводит к увеличению стабильности белковой молекулы, вероятному снижению ее доступности для убиквитин-протеасомного комплекса и генерации гораздо более токсичных АФК; такие мутации СОД1 рассматриваются скорее как «усилители функции» («gain of function»), чем как приводящие к «утрате функции» («loss of function») [35].

В тканях мозга *post mortem* при спорадическом БАС наблюдается снижение активности всех четырех комплексов дыхательной цепи митохондрий и присутствие в больших количествах мутантной митохондриальной ДНК в клетках спинного мозга [7, 46]. С возрастом aberrantные макромолекулярные агрегаты мутантной SOD1, не проявляя ферментативной активности, накапливаются в матриксе митохондрий [44], что может приводить к последующим существенным метаболическим нарушениям и способствовать селективной дегенерации нейронов. По-видимому, именно относительно большой размер

моторных нейронов (аксоны могут достигать 1 м в длину) по сравнению с другими клетками тела и другими типами нейронов и, соответственно, высокие энергетические потребности делают их существенно более уязвимыми к повреждениям митохондрий.

H_2S в патогенезе БАС. У пациентов со спорадическим БАС установлено существенное повышение концентрации H_2S в СМЖ [10, 22], которое сопровождается слабой корреляционной взаимосвязью со стадией заболевания. Относительно более высокий уровень H_2S в ликворе отмечается преимущественно в женской популяции пациентов; между содержанием H_2S и «местом проявления» симптомов заболевания прослеживается определенная связь; для пациентов с «БАС конечностей» характерна значительно более высокая концентрация H_2S в СМЖ, чем для пациентов с «бульбарным БАС» [22, 23]. Найдено свидетельство каудо-краниального вектора распределения концентрации H_2S , причем в каудо-краниальном направлении содержание H_2S у пациентов с манифестацией поражения функции нижних конечностей (пояснично-крестцовая форма) увеличивалось более выражено, чем у лиц с манифестацией поражения функции верхних конечностей (шейно-грудной вариант) [23]. Высокая концентрация H_2S в СМЖ, но не в сыворотке крови, указывает на H_2S как весьма специфический маркер дегенеративных процессов в ЦНС [22].

При моделировании семейного БАС на мышах линии SOD1G93A обнаружено увеличение уровня H_2S в спинном мозге, стволе и коре головного мозга [22]. Аналогичное увеличение содержания H_2S отмечалось не только в тканях, но и в среде культуры клеток спинного мозга с мутацией SOD1G93A, моделировавшей семейный БАС [10, 23]. Как и в случае с разнополыми пациентами, у самок трансгенных мышей наблюдалась более высокая концентрация H_2S [22]. Кроме того, в клетках культуры установили значительное увеличение транслокации фермента CBS из цитозольной в митохондриальную фракцию [23] – явление, характерное для условий гипоксии. По-видимому, снижение количества CBS, которое приводит к дизрегуляции метаболизма гомоцистеина или синтеза H_2S , может быть жизненно важным фактором в патогенезе побочных и поздних нейронных нарушений. Причем при БАС H_2S преимущественно высвобождался из активированных астроцитов и микроглии [10]. Одновременно отмечается практически 2-кратное повышение содержания в СМЖ пациентов с БАС гомоцистеина, обладающего способностью опосредовать развитие окислительного стресса и повреждение ДНК [42], которое, однако, не было напрямую связано со стадией заболевания, воз-

растом либо локусом начала манифестации симптомов.

По-видимому, следует признать, что в случае БАС наиболее ярко проявляется негативная сторона «двуликого Януса» H₂S [23]. Известно, что H₂S активно участвует в регуляции нейрональных функций и передачи сигналов, переключаясь с роли нейропротектора на роль нейротоксина при повышении его концентрации выше некоего определенного порога. Фактически в высоких (микро- и миллимолярных) концентрациях H₂S цитотоксичен, что связано с образованием АФК, истощением запасов глутатиона, накоплением внутриклеточного железа, в то время как в концентрациях от наномолей до нижней границы микромолей сульфид водорода оказывает цитопротекторное, антинекротическое и антиапоптотическое действие [10]. Остаются не выясненными вопросы о том, почему отмечаемые концентрации H₂S оказываются токсичными именно для двигательных нейронов и является ли нейровоспаление первопричиной развития

БАС. Очевидно, что расширение представлений о биологии H₂S при БАС повышает шансы на манипуляцию системой данного газотрансмиттера для достижения терапевтического эффекта, препятствующего процессам нейродегенерации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные литературы указывают на вовлечение активности основных ферментов синтеза – преимущественно CBS, в существенно меньшей степени CSE, самого H₂S (как в высоких, так и в низких концентрациях) и метаболизма серосодержащих аминокислот в процессы нейродегенерации. Нарушения «работы» H₂S-зависимых сигнальных путей опосредуют специфический сценарий развития определенного заболевания и манифестируются в виде конкретной клинической картины. По-видимому, основные «поломки» метаболизма H₂S и его сигнальных путей могут опосредоваться таким набором факторов, как дефицит биохимических предше-

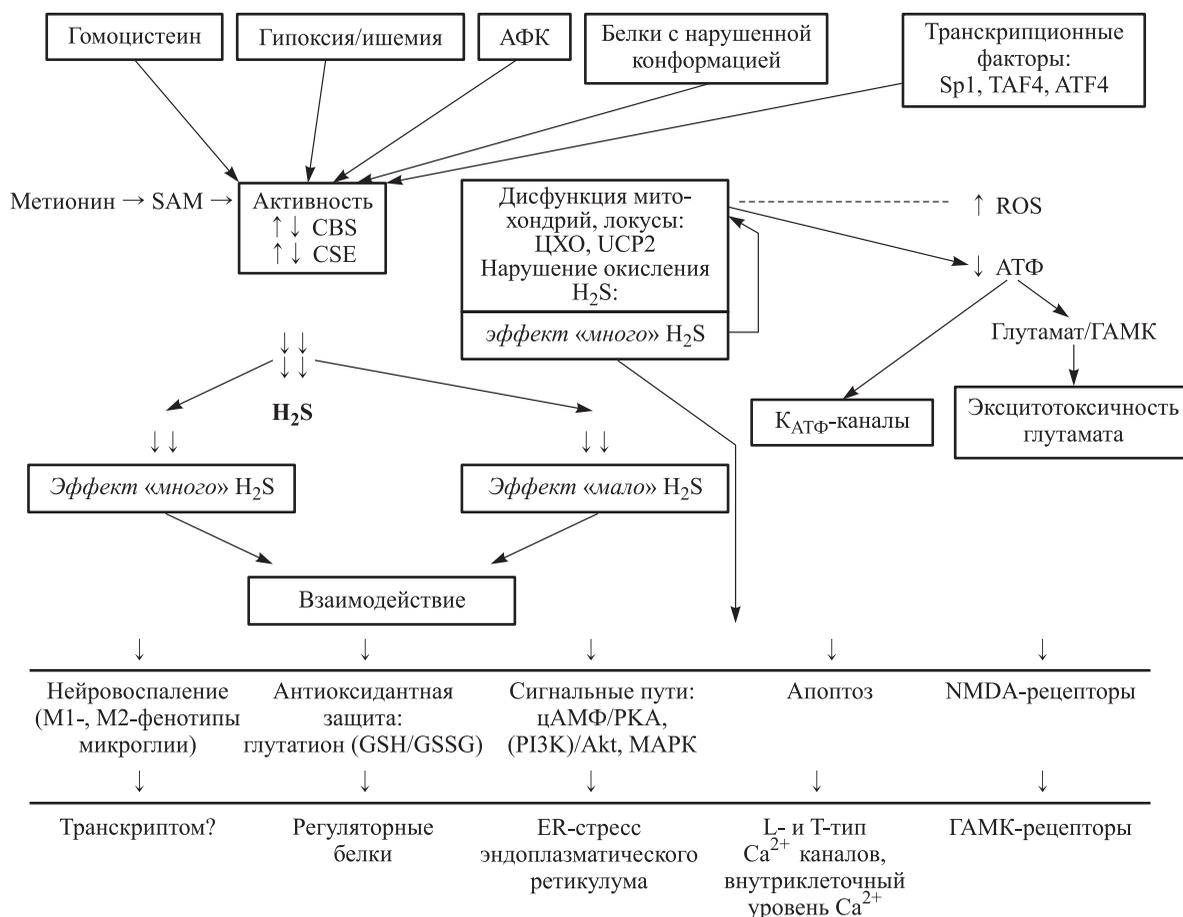


Рис. 2. Предполагаемый механизм участия H₂S в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: «двуликий Янус» [3, 16, 17, 29, 31, 37, 39, 42]. ЦХО – цитохром с-оксидаза, UCP2 – митохондриальный разобщающий белок 2

Fig. 2. The hypothetical mechanism of H₂S involvement in the pathogenesis of neurodegenerative diseases: «double-faced Janus» [3, 16, 17, 29, 31, 37, 39, 42]

стенников (метионин, цистеин), нарушениями функции транспортеров цистина и цистеина, окислительной (посредством АФК), транскрипционной (факторы Sp1, TAF4, ATF4) и аллостерической (S-аденозилметионин) модификациями активности ферментов синтеза H₂S [31, 33] (рис. 2). Следствием нарушения метаболизма H₂S и тиол-дисульфидного гомеостаза прежде всего является изменение активности основных регуляторных белков, включая факторы транскрипции, что определяет уровень экспрессии соответствующих генов и, по-видимому, затрагивает интенсивность энергетического метаболизма и антиоксидантной защиты.

Очевидно, в дальнейшем H₂S может стать многообещающей целью терапевтического вмешательства. Одним из возможных вариантов применения H₂S, по-видимому, может быть либо активация, либо блокада CBS/CSE, что позволит влиять на соответствующие сигнальные пути. Тем не менее важно иметь в виду [38], что модуляция физиологического уровня H₂S может также провоцировать неблагоприятные последствия вместо ожидаемых положительных сдвигов в терапии неврологических заболеваний. Упомянутая особенность H₂S проистекает из его дозозависимых и зачастую исходно двойственных эффектов как в патогенезе, так и в нейропротекции, которые поддерживают репутацию «двуликого Януса» для этого нейромедиатора. Одним из слабых мест возможного клинического применения H₂S и его доноров являются специфичность и селективность действия его соединений [38], невозможность отдельно контролировать функции CBS, CSE и 3-MST/CAT [33], управляя ими как системой [22]. Вместе с тем, ориентируясь на конформационные перестройки белков при сульфгидрировании, можно предположить, что именно они обеспечивают наибольшую специфичность терапевтического вмешательства на основе такого рода передачи сигналов H₂S при нейродегенеративных заболеваниях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иллариошкин С.Н. Современные представления об этиологии болезни Паркинсона. *Неврол. журн.* 2015; 20 (4): 4–13.
2. Иллариошкин С.Н. Modern representation about the etiology of Parkinson's disease. *Neurologicheskiy zhurnal = Neurological Journal.* 2015; 20 (4): 4–13. [In Russian].
3. Раздорская В.В., Воскресенская О.Н., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона в России: распространенность и заболеваемость. *Сарат. науч.-мед. журн.* 2016; 12 (3): 379–384.

4. Razdorskaya V.V., Voskresenskaya O.N., Yudina G.K. Parkinson's disease in Russia: prevalence and incidence. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2016; 12 (3): 379–384. [In Russian].
5. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J. Neurosci.* 1996; 16: 1066–1071. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-03-01066.1996.
6. Ajroud-Driss S., Siddique T. Sporadic and hereditary amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1852 (4): 679–684. doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.08.010.
7. Bae S.K., Heo C.H., Choi D.J., Sen D., Joe E.H., Cho B.R., Kim H.M. A Ratiometric two-photon fluorescent probe reveals reduction in mitochondrial H₂S production in Parkinson's disease gene knockout astrocytes. *J. Am. Chem. Soc.* 2013; 135 (26): 9915–9923. doi: 10.1021/ja404004v.
8. Bates G.P., Mangiarini L., Mahal A., Davies S.W. Transgenic models of Huntingtons disease. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6 (10): 1633–1637. doi: 10.1093/hmg/6.10.1633.
9. Borthwick G.M., Johnson M.A., Ince P.G., Shaw P.J., Turnbull D.M. Mitochondrial enzyme activity in amyotrophic lateral sclerosis: implication for the role of mitochondria in the neuronal cell death. *Ann. Neurol.* 1999; 46 (5): 787–790. doi: 10.1002/1531-8249(199911)46:5<787::AID-ANA17>3.0.CO;2-8.
10. Bruijn L.I., Becher M.W., Lee M.K., Anderson K.L., Jenkins N.A., Copeland N.G., Sisodia S.S., Rothstein J.D., Borchelt D.R., Price D.L., Cleveland D.W. ALS-linked SOD1 mutant G85R mediates damage to astrocytes and promotes rapidly progressive disease with SOD1-containing inclusions. *Neuron.* 1997; 18 (2): 327–338. doi: 10.1016/S0896-6273(00)80272-X.
11. Davies S.W., Turmaine M., Cozens B.A., DiFiglia M., Sharp A.H., Ross C.A., Scherzinger E., Wanker E.E., Mangiarini L., Bates G.P. Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell.* 1997; 90 (3): 537–548. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80513-9.
12. Davoli A., Greco V., Spalloni A., Guatteo E., Neri C., Rizzo G.R., Cordella A., Romigi A., Cortese C., Bernardini S., Sarchielli P., Cardaioli G., Calabresi P., Mercuri N.B., Urbani A., Longone P. Evidence of hydrogen sulfide involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 2015; 77 (4): 697–709. doi: 10.1002/ana.24372.
13. Dusonchet J., Bensadoun J.C., Schneider B.L., Aebischer P. Targeted overexpression of the parkin substrate Pael-R in the nigrostriatal system of adult rats to model Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2009; 35 (1): 32–41. doi: 10.1016/j.nbd.2009.03.013.
14. Enokido Y., Suzuki E., Iwasawa K., Namekata K., Okazawa H., Kimura H. Cystathionine beta-

- synthase, a key enzyme for homocysteine metabolism, is preferentially expressed in the radial glia/astrocyte lineage of developing mouse CNS. *FASEB J.* 2005; 19 (13): 1854–1856. doi: 10.1096/fj.05-3724fje.
13. Eto K., Asada T., Arima K., Makifuchi T., Kimura H. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 293 (5): 1485–1488. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00422-9.
14. Gouras G.K., Tsai J., Naslund J., Vincent B., Edgar M., Checler F., Greenfield J.P., Haroutunian V., Buxbaum J.D., Xu H., Greengard P., Relkin N.R. Intraneuronal Aβ₄₂ accumulation in human brain. *Am. J. Pathol.* 2000; 156: 15–20. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64700-1.
15. He X.L., Yan N., Zhang H., Qi Y.W., Zhu L.J., Liu M.J., Yan Y. Hydrogen sulfide improves spatial memory impairment and decreases production of Aβ in APP/PS1 transgenic mice. *Neurochem Int.* 2014; 67: 1–8. doi: 10.1016/j.neuint.2014.01.004.
16. He J.T., Li H., Yang L., Mao C.Y. Role of hydrogen sulfide in cognitive deficits: Evidences and mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 2019; 849: 146–153. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.072.
17. Hu L.F., Lu M., Tiong C.X., Dawe G.S., Hu G., Bian J.S. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. *Aging Cell.* 2010; 9 (2): 135–146. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00543.x.
18. Kamat P.K., Kyles P., Kalani A., Tyagi N. Hydrogen sulfide ameliorates homocysteine-induced Alzheimer's disease pathology, blood–brain barrier disruption, and synaptic disorder. *Mol. Neurobiol.* 2016; 53 (4): 2451–2467. doi: 10.1007/s12035-015-9212-4.
19. Kamoun P. Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals. *Amino Acids.* 2004; 26 (3): 243–254. doi: 10.1007/s00726-004-0072-x.
20. Kimura H. Metabolic turnover of hydrogen sulfide. *Front. Physiol.* 2012; 3: 101. doi: 10.3389/fphys.2012.00101.
21. Liu X.-Q., Jiang P., Huang H., Yan Y. Plasma levels of endogenous hydrogen sulfide and homocysteine in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia and the significance thereof. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008; 88 (32): 2246–2249.
22. Longone P., Davoli A., Giada R.R., Ezia G., Alida S., Greco V., Urbani A., Mercuri N.B. The increased production of hydrogen sulfide in amyotrophic lateral sclerosis is a significant risk factor? *CNS.* 2015; 1 (2): 35–37.
23. Longone P., Davoli V., Greco V., Spalloni A., Guatteo E., Neri C., Rizzo G.R., Cordella A., Romigi A., Cortese C., Bernardini S., Sarchielli P., Cardaioli G., Calabresi P., Urbani A., Mercuri N.B. Hydrogen sulphide «a double-faced Janus» in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Therapeutic Targets for Neurological Diseases.* 2015; 2: e749. doi: 10.14800/tnd.749.
24. McCaddon A., Regland B. Homocysteine and cognition – no longer a hypothesis? *Med. Hypotheses.* 2006; 66 (3): 682–683. doi: 10.1016/j.mehy.2005.03.034.
25. Mangiarini L., Sathasivam K., Seller M., Cozens B., Harper A., Hetherington C., Lawton M., Trotter Y., Lehrach H., Davies S.W., Bates G.P. Exon 1 of the HD gene with an expanded CAG repeat is sufficient to cause a progressive neurological phenotype in transgenic mice. *Cell.* 1996; 87 (3): 493–506. doi: 10.1016/S0092-8674(00)81369-0.
26. Mizuno Y., Hattori N., Kitada T., Matsumine H., Mori H., Shimura H., Kubo S., Kobayashi H., Asakawa S., Minoshima S., Shimizu N. Familial Parkinson's disease. Alpha-synuclein and parkin. *Adv. Neurol.* 2001; 86: 13–21.
27. De la Monte S.M., Vonsattel J.-P., Richardson E.P. Morphometric demonstration of atrophic changes in the cerebral cortex, white matter and neostriatum in Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1988; 47 (5): 516–525. doi: 10.1097/00005072-198809000-00003.
28. Morrison L.D., Smith D.D., Kish S.J. Brain S-adenosylmethionine levels are severely decreased in Alzheimer's disease. *J. Neurochem.* 1996; 67 (3): 1328–1331. doi: 10.1046/j.1471-4159.1996.67031328.x.
29. Olson K.R., Donald J.A., Dombkowski R.A., Perry S.F. Evolutionary and comparative aspects of nitric oxide, carbon monoxide and hydrogen sulfide. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012; 184 (2): 117–129. doi: 10.1016/j.resp.2012.04.004.
30. Olson K.R., Straub K.D. The role of hydrogen sulfide in evolution and the evolution of hydrogen sulfide in metabolism and signaling. *Physiology (Bethesda).* 2015; 31 (1): 60–72. doi: 10.1152/physiol.00024.2015.
31. Panthi S., Manandhar S., Gautam K. Hydrogen sulfide, nitric oxide, and neurodegenerative disorders. *Transl. Neurodegener.* 2018; 7: 3. doi: 10.1186/s40035-018-0108-x.
32. Paul B.D., Snyder S.H. Neurodegeneration in Huntington's disease involves loss of cystathionine γ-lyase. *Cell Cycle.* 2014; 13 (16): 2491–2493. doi: 10.4161/15384101.2014.950538.
33. Paul B.D., Snyder S.H. Gasotransmitter hydrogen sulfide signaling in neuronal health and disease. *Biochem. Pharmacol.* 2018; 149: 101–109. doi: 10.1016/j.bcp.2017.11.019.
34. Paul B.D., Sbdio J.I., Xu R., Vandiver M.S., Cha J.Y., Snowman A.M., Snyder S.H. Cystathionine gamma-lyase deficiency mediates neurodegeneration in Huntington's disease. *Nature.* 2014; 509 (7498): 96–100. doi: 10.1038/nature13136.
35. Ripps M.E., Huntley G.W., Hof P.R., Morrison J.H., Gordon J.W. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (3): 689–693. doi: 10.1073/pnas.92.3.689.

36. Ross C.A., Tabrizi S.J. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Lancet Neurol.* 2011; 10 (1): 83–98. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70245-3.
37. Sbodio J.I., Snyder S.H., Paul B.D. Transcriptional control of amino acid homeostasis is disrupted in Huntington's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016; 113 (31): 8843–8848. doi: 10.1073/pnas.1608264113.
38. Sen N. Functional and molecular insights of hydrogen sulfide signaling and protein sulfhydration. *J. Mol. Biol.* 2017; 429 (4): 543–561. doi: 10.1016/j.jmb.2016.12.015.
39. Shefa U., Kim M.S., Jeong N.Y., Jung J. Antioxidant and cell-signaling functions of hydrogen sulfide in the central nervous system. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018; 2018: 1873962. doi: 10.1155/2018/1873962.
40. Sunbramanian S., Snyder S.H. Huntington's disease is a disorder of the corpus striatum: Focus on Rhes (Ras homologue enriched in the striatum). *Neuropharmacol.* 2011; 60 (7–8): 1187–1192. doi: 10.1016/j.neuropharm.2010.10.025.
41. Tiong C.X., Lu M., Bian J.-S. Protective effect of hydrogen sulphide against 6-OHDA-induced cell injury in SH-SY5Y cells involves PKC/PI3K/Akt pathway. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 161 (2): 467–480. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00887.x.
42. Valentino F., Bivona G., Butera D., Paladino P., Fazzari M., Piccoli T., Ciaccio M., La Bella V. Elevated cerebrospinal fluid and plasma homocysteine levels in ALS. *Eur. J. Neurol.* 2010; 17 (1): 84–89. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02752.x.
43. Vandiver M.S., Paul B.D., Xu R. et al. Sulfhydration mediates neuroprotective actions of parkin. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1626. doi: 10.1038/ncomms2623.
44. Vijayvergiya C., Beal M.F., Buck J., Manfredi G. Mutant superoxide dismutase 1 forms aggregate in the brain mitochondria matrix of amyotrophic lateral sclerosis mice. *J. Neurosci.* 2005; 25 (10): 2463–2470. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4385-04.2005.
45. Vural G., Gumusyayla S., Bektas H., Deniz O., Alisik M., Erel O. Impairment of dynamic thiol-disulphide homeostasis in patients with idiopathic Parkinson's disease and its relationship with clinical stage of disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2017; 153: 50–55. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.12.009.
46. Wiedemann F.R., Manfredi G., Mawrin C., Beal M.F., Schon E.A. Mitochondrial DNA and respiratory chain function in spinal cords of ALS patients. *J. Neurochem.* 2002; 80 (4): 616–625. doi: 10.1046/j.0022-3042.2001.00731.x.

Сведения об авторе:

Колесникова Е.Э., к.б.н., ORCID: 0000-0002-9236-6020, e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru

Information about author:

Kolesnikova E.E., candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9236-6020, e-mail: dr-kolesnikova@mail.ru