Влияние сероводорода (H_2S) на ВИЧ и вирусную нагрузку

Введение

Сероводород (H_2S) – это газообразный сигнальный молекула (газотрансмиттер), который в организме выполняет регуляторные функции, влияя на воспаление, окислительный стресс и работу клеток иммунной системы (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). Если роль других газотрансмиттеров – оксида азота (NO) и монооксида углерода (CO) – при ВИЧ-инфекции изучалась ранее, то влияние H_2S на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) долгое время оставалось неясным (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). Лишь недавно появились исследования, раскрывающие, как H_2S взаимодействует с инфицированными ВИЧ клетками и влияет на вирусную нагрузку.

Интерес к H_2S в контексте ВИЧ возник, в частности, благодаря наблюдениям за антиоксидантом **N**-ацетилцистеином (NAC). Было показано, что NAC способен подавлять реактивацию ВИЧ из латентного состояния (Indian Institute of Science). Позднее обнаружилось, что одна из причин такого эффекта – высвобождение молекул H_2S при распаде NAC (Indian Institute of Science). Эти данные побудили ученых непосредственно изучить роль H_2S в инфекции ВИЧ.

Влияние H_2S на ВИЧ-инфицированные клетки и вирусную нагрузку

Недавние исследования выявили, что уровень эндогенного H_2S в клетках влияет на активность ВИЧ. В частности, при **реактивации** латентного ВИЧ (т.е. переходе вируса из «спящего» состояния к активной репликации) наблюдается снижение активности фермента **cystathionine-γ-lyase** (CTH), отвечающего за синтез H_2S, и, как следствие, уменьшение уровня H_2S в клетке (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). Иными словами, пробуждение вируса связано с подавлением выработки H_2S.

Напротив, повышение уровня H_2S способно сдерживать вирус. Добавление доноров H_2S к инфицированным клеткам (например, медленно высвобождающего H_2S соединения GYY4137) **подавляет реактивацию ВИЧ** и снижает скорость репликации вируса (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). Так, в лабораторном эксперименте лечение латентно инфицированных клеток донором H_2S значительно уменьшило производство вирусного белка p24 и предотвратило всплеск вирусной нагрузки при имитации отмены терапии (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife) (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). Механизм этого эффекта связан с влиянием H_2S на клеточную биохимию: H_2S активирует антиоксидантный путь Keap1-Nrf2, подавляет провоспалительный фактор NF-κB и привлекает репрессор YY1 к промотору ВИЧ, тем самым блокируя транскрипцию вирусного генома (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife).

Важно отметить, что в экспериментах *ex vivo* с $CD4^+$ Т-лимфоцитами, выделенными от ВИЧ-позитивных пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРТ), донор H_2S (GYY4137) в сочетании с обычными препаратами **предотвращал вирусный рикошет** (rebound) – возобновление репликации вируса при снятии давления терапии (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). Проще говоря, H_2S помогал удерживать вирус в неактивном, латентном состоянии даже при отсутствии лекарства. Таким образом, увеличение уровня H_2S в инфицированных клетках напрямую затрудняет распространение ВИЧ и снижает вирусную нагрузку (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife).

Терапевтические и возможные негативные эффекты H_2S при ВИЧ

Терапевтический потенциал: Открытие способности H_2S подавлять ВИЧ-инфекцию породило идею использования доноров H_2S как добавки к стандартной терапии. Поддержание повышенного уровня H_2S может служить стратегией *"block-and-lock"* – навсегда "запереть" вирус в латентном состоянии (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). Исследователи отмечают, что H_2S обладает одновременно противовирусными и противовоспалительными свойствами, что позволяет ему усиливать эффективность стандартных противовирусных режимов (Circulating Hydrogen Sulfide (H2S) and Nitric Oxide (NO) Levels Are Significantly Reduced in HIV Patients Concomitant with Increased Oxidative Stress Biomarkers - PMC). Предполагается, что добавление безопасных соединений – доноров H_2S – к комбинированной АРТ могло бы снизить риск реактивации вируса и тем самым улучшить долгосрочные результаты лечения (Indian Institute of Science). Стоит подчеркнуть, что некоторые доноры H_2S уже проходят клинические испытания при других заболеваниях, что облегчает их потенциальное перепрофилирование для терапии ВИЧ (Indian Institute of Science).

Возможные негативные эффекты: Несмотря на обнадеживающие результаты, важно рассмотреть и возможные риски. В проведенных лабораторных тестах пролонгированное воздействие доноров H_2S не показало токсичного влияния на сами иммунные клетки: не наблюдалось уменьшения числа инфицированных клеток или изменений в популяции $CD4^+$ Т-лимфоцитов (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). Это говорит о том, что при умеренных концентрациях H_2S не повреждает клетки и не выбраковывает латентно инфицированные клетки, а подавляет лишь активность вируса. Однако известно, что в высоких концентрациях H_2S – токсичный газ, способный подавлять клеточное дыхание. Поэтому при **терапевтическом использовании** H_2S-доноров необходим строгий контроль дозы. Также, сохраняя вирус в латентном состоянии, такая стратегия не устраняет вирус из организма, а лишь контролирует его; теоретически, полное прекращение терапии (включая H_2S-донор) может привести к возвращению репликации. На данный момент данных о серьезных отрицательных эффектах H_2S в контексте ВИЧ немного, и требуются дополнительные исследования для оценки долгосрочной безопасности такого подхода.

Влияние H_2S на иммунную систему при ВИЧ-инфекции

H_2S играет комплексную роль в регуляции иммунной системы, особенно в условиях хронической инфекции, такой как ВИЧ. Одно из ключевых действий H_2S – **антиоксидантная защита** клеток. Повышение уровня H_2S восстанавливает редокс-гомеостаз в $CD4^+$ Т-лимфоцитах, улучшает функцию митохондрий и снижает уровень реактивных форм кислорода (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). В экспериментах было показано, что донор H_2S сохраняет здоровье митохондрий и снижает окислительный стресс в инфицированных ВИЧ клетках (Indian Institute of Science). Это важно, поскольку ВИЧ и даже сама АРТ могут вызывать накопление токсичных окислительных молекул, приводя к повреждению клеток и хроническому воспалению (Hydrogen sulphide gas suppresses HIV infection) (Hydrogen sulphide gas suppresses HIV infection). H_2S, действуя как антиоксидант, ослабляет эти вредные процессы.

Кроме того, H_2S обладает **противовоспалительным эффектом**. Он способен ингибировать путь NF-κB (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife) – главный "переключатель" для множества провоспалительных генов и цитокинов. Путем подавления NF-κB, H_2S снижает выработку воспалительных медиаторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6). Интересно, что у ВИЧ-позитивных пациентов действительно обнаруживаются *повышенные* уровни провоспалительных маркеров (IL-6, С-реактивного белка и др.) на фоне *пониженной* концентрации H_2S в крови (Circulating Hydrogen Sulfide (H2S) and Nitric

Oxide (NO) Levels Are Significantly Reduced in HIV Patients Concomitant with Increased Oxidative Stress Biomarkers - PMC) (Circulating Hydrogen Sulfide (H2S) and Nitric Oxide (NO) Levels Are Significantly Reduced in HIV Patients Concomitant with Increased Oxidative Stress Biomarkers - PMC). Это наблюдение согласуется с представлением, что недостаток H_2S при ВИЧ может способствовать хроническому воспалению. Таким образом, H_2S, поддерживая антиоксидантные системы (через активацию Nrf2) и подавляя чрезмерное воспаление (через блокирование NF-κB), оказывает модулирующее воздействие на иммунную систему (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). В контексте ВИЧ это может означать защиту иммунных клеток от истощения и повреждений, снижение фонового иммунного активации и, как следствие, замедление прогрессирования заболевания и связанных с ним осложнений.

Данные клинических и лабораторных исследований

Лабораторные исследования: Основная масса сведений о влиянии H_2S на ВИЧ получена в лабораторных экспериментах. В работе Pal и соавт. (2021 г., журнал *eLife*) показано, что добавление доноров H_2S к клеточным культурам с латентно инфицированным ВИЧ приводит к заметному подавлению реактивации вируса (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). Авторы продемонстрировали, что при снижении естественной продукции H_2S вирус вновь начинает активно размножаться, тогда как внешнее восполнение H_2S блокирует этот процесс (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife) (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). В тех же опытах на клетках иммунной системы человека (Т-лимфоцитах) донор H_2S предотвратил рост вирусной нагрузки при моделировании прекращения АРТ, поддерживая вирус в латентном состоянии (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife). При этом не отмечалось цитотоксического эффекта на сами иммунные клетки, что указывает на потенциальную безопасность метода (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife).

Клинические наблюдения: Прямых клинических испытаний H_2S-доноров у пациентов с ВИЧ пока не проводилось, однако есть косвенные данные, подкрепляющие его значимость. В исследовании Islam et al. (2021) было обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов уровни H_2S в крови *значительно ниже*, чем у здоровых людей (различия статистически значимы, $p < 0,01$) (Circulating Hydrogen Sulfide (H2S) and Nitric Oxide (NO) Levels Are Significantly Reduced in HIV Patients Concomitant with Increased Oxidative Stress Biomarkers - PMC). Одновременно у этих пациентов повышены маркеры окислительного стресса и воспаления (например, IL-6) (Circulating Hydrogen Sulfide (H2S) and Nitric Oxide (NO) Levels Are Significantly Reduced in HIV Patients Concomitant with Increased Oxidative Stress Biomarkers - PMC). Такой дисбаланс – мало H_2S и много воспалительных факторов – может способствовать развитию сопутствующих заболеваний. Авторы отмечают, что снижение биодоступности H_2S и NO при ВИЧ может играть роль в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений у этих больных (Circulating Hydrogen Sulfide (H2S) and Nitric Oxide (NO) Levels Are Significantly Reduced in HIV Patients Concomitant with Increased Oxidative Stress Biomarkers - PMC). Эти клинические наблюдения согласуются с лабораторными находками о том, что H_2S обладает кардиопротективными, противовирусными и противовоспалительными свойствами (Circulating Hydrogen Sulfide (H2S) and Nitric Oxide (NO) Levels Are Significantly Reduced in HIV Patients Concomitant with Increased Oxidative Stress Biomarkers - PMC), и недостаток H_2S при ВИЧ-инфекции потенциально усугубляет состояние пациентов.

Перспективы исследований: Полученные сведения указывают на перспективность дальнейшего изучения H_2S при ВИЧ. Предстоит выяснить оптимальные способы применения доноров H_2S или стимуляции его эндогенной продукции у пациентов, чтобы усилить контроль над вирусом. Уже

сейчас ясно, что H_2S-высвобождающие соединения могут стать полезным дополнением к терапии: они способны **сдерживать вирусную нагрузку** без ущерба для иммунных клеток (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife) и одновременно улучшать общее состояние клеточного иммунитета. Необходимо проведение клинических исследований, которые подтвердят эффективность и безопасность такой стратегии у людей. В случае успеха, терапевтическое использование H_2S может открыть новый фронт в борьбе с ВИЧ, обеспечивая длительную супрессию вируса и снижая хроническое воспаление у пациентов.

Источники: Все приведенные факты подкреплены данными из рецензируемых научных публикаций и обзоров, включая результаты экспериментов *in vitro* и наблюдений у пациентов (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife) (Hydrogen sulfide blocks HIV rebound by maintaining mitochondrial bioenergetics and redox homeostasis | eLife) (Circulating Hydrogen Sulfide (H2S) and Nitric Oxide (NO) Levels Are Significantly Reduced in HIV Patients Concomitant with Increased Oxidative Stress Biomarkers - PMC) (Circulating Hydrogen Sulfide (H2S) and Nitric Oxide (NO) Levels Are Significantly Reduced in HIV Patients Concomitant with Increased Oxidative Stress Biomarkers - PMC). Эти источники отмечены по тексту и доступны для подробного ознакомления.

Sulfatonic®

Влияние сероводорода на патогенез болезни Альцгеймера, включая его действие на бета-амилоидные отложения, тау-белки и окислительный стресс.

- **Возможные терапевтические эффекты сероводородных ванн при болезни Альцгеймера.**
- **Как именно сероводородные ванны могут воздействовать на мозг, когнитивные функции и прогрессирование нейродегенерации.**

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся потерей памяти и когнитивных функций. В его патогенезе ключевую роль играют бета-амилоидные (Aβ) бляшки в мозге, нейрофибриллярные клубки из гиперфосфорилированного тау-белка, окислительный стресс и хроническое воспаление (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) (Frontiers | H2S- and NO-Signaling Pathways in Alzheimer's Amyloid Vasculopathy: Synergism or Antagonism?). Сероводород (H_2S) – газообразный сигнализирующий молекула («газотрансмиттер»), который в малых дозах образуется эндогенно и участвует в регуляции множества физиологических процессов, включая работу нервной системы (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). В последние годы получены данные о том, что H_2S оказывает нейропротективное действие и может влиять на течение болезни Альцгеймера (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) (Frontiers | H2S- and NO-Signaling Pathways in Alzheimer's Amyloid Vasculopathy: Synergism or Antagonism?). Ниже рассматриваются: (1) влияние H_2S на патологические процессы при БА (амилоидогенез, тау-патология, оксидативный стресс, нейровоспаление); (2) потенциальные терапевтические эффекты сероводородных ванн при БА – их воздействие на сосудистую систему, защиту нейронов и когнитивные функции; (3) механизмы, посредством которых H_2S (например, в виде ванн) влияет на ЦНС, мозговое кровообращение и воспаление; (4) данные исследований – как лабораторных, так и (ограниченно) клинических.

Влияние сероводорода на патогенез болезни Альцгеймера

Многочисленные исследования показывают, что обмен сероводорода нарушен при болезни Альцгеймера. Уровень H_2S в головном мозге и крови пациентов снижен, причём степень снижения коррелирует с тяжестью деменции (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Это связано со снижением активности ферментов синтеза H_2S (например, цистатионин-β-синтазы CBS и цистатионин-γ-лиазы CSE) при БА (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Одновременно отмечается гипергомоцистеинемия – повышенный уровень гомоцистеина, который служит субстратом для образования H_2S; высокий гомоцистеин является независимым фактором риска деменции (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Таким образом, дефицит эндогенного H_2S может способствовать патогенезу БА.

Бета-амилоидные отложения (Aβ). Снижение уровня H_2S усугубляет амилоидную патологию, тогда как введение H_2S-доноров ослабляет её. В экспериментах показано, что доноры H_2S уменьшают образование токсичного β-амилоида, подавляя активность β-секретазы BACE-1 и снижая выделение $Aβ_{1–42}$ (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Кроме того, H_2S препятствует агрегации амилоидных пептидов в олигомеры и бляшки (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). В модели болезни Альцгеймера у крыс (внутригиппокампальная инъекция $Aβ_{1–40}$) введение

доноров H_2S защищало нейроны от амилоидной токсичности и предотвращало нарушение памяти (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). H_2S также поддерживает уровень нейромедиатора ацетилхолина, снижаясь при амилоидной патологии (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC).

Гиперфосфорилирование тау-белка. Сероводород оказывает прямое влияние на систему тау через модификацию ферментов. В норме H_2S химически сульфгидратирует (пертиионилирует) ключевой фермент **GSK-3β**, что подавляет его активность и предотвращает избыточное фосфорилирование тау (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). При болезни Альцгеймера из-за снижения активности CSE и уровня H_2S эта защитная сульфгидратация ослабляется, GSK-3β остаётся чрезмерно активным, и тау-белки гиперфосфорилируются (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Именно накопление гиперфосфорилированного тау является одной из причин образования нейрофибриллярных клубков в нейронах. Таким образом, дефицит H_2S ведёт к усилению тау-патологии.

(Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) *На схеме показано, как сульфгидратация фермента GSK-3в сероводородом в норме снижает его активность и ограничивает фосфорилирование тау. В условиях болезни Альцгеймера (дефицит H_2S из-за низкой активности CSE) этот механизм нарушается – GSK-3в не ингибируется и чрезмерно фосфорилирует тау-белки (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC).*

Окислительный стресс. Хронический оксидативный стресс – важный компонент БА, повреждающий нейроны. Сероводород обладает антиоксидантными свойствами и активирует антиоксидантную защиту мозга. В культуре нейронов H_2S усиливает синтез восстановленного глутатиона (GSH) и нейтрализует свободные радикалы – супероксид, пероксид водорода и липидные перекиси (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). H_2S также защищает митохондрии: например, в нейрональных клетках PC12 H_2S, генерируемый митохондриальным ферментом 3-MST, снижал образование ROS и предотвращал апоптоз при тяжёлом оксидативном воздействии (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Таким образом, достаточный уровень H_2S смягчает оксидативный стресс, тогда как при его дефиците усиливается повреждение клеток мозга свободными радикалами.

Воспалительные процессы. Нейровоспаление с активацией микроглии и выбросом цитокинов – характерно для БА. H_2S обладает противовоспалительным эффектом в мозге. В модели на крысах донор H_2S (NaHS) значительно подавлял воспалительную реакцию на Aβ: снижал выработку провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β, IL-6) и фермента ЦОГ-2 (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Также H_2S ингибировал активацию микроглии и астроцитов (глиоз) в гиппокампе, снижая нейровоспаление (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). В культуре микроглиальных клеток H_2S предотвращал выброс оксида азота (NO) путем подавления iNOS и уменьшал продукцию факторов воспаления (например, TNF-α) при воздействии Aβ (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). За счёт этого H_2S уменьшает воспалительное повреждение нейронов. В целом, по совокупности эффектов – антиамилоидных, антитау, антиоксидантных и противовоспалительных – сероводород рассматривается как важный нейропротекторный фактор при болезни Альцгеймера (Frontiers | H2S- and NO-Signaling Pathways in Alzheimer's Amyloid Vasculopathy: Synergism or Antagonism?).

Терапевтические эффекты сероводородных ванн при болезни Альцгеймера

Идея использования H_2S с терапевтической целью при нейродегенеративных заболеваниях вытекает из его вышеперечисленных защитных свойств. Сероводородные ванны – метод бальнеотерапии, при котором пациент погружается в минеральную воду, содержащую H_2S. Через тёплую воду небольшие дозы сероводорода проникают в организм как через кожу, так и через дыхательные пути (Сероводород: стоит ли опасаться выбросов, и как снизить дискомфорт - Мы пишем - Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области). Давно известно, что H_2S всасывается через поры кожи и оказывает на организм системное действие (Сероводород: стоит ли опасаться выбросов, и как снизить дискомфорт - Мы пишем - Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области). Правильно применяемые сероводородные ванны считаются безопасными и могут восполнять дефицит H_2S у пациентов, способствуя нормализации некоторых функций организма.

Потенциальные полезные эффекты сероводородных ванн при болезни Альцгеймера включают:

- **Улучшение сосудистой функции мозга.** H_2S – мощный вазодилататор (расширяет сосуды), подобно оксиду азота (Биологическая роль эндогенного сероводорода — Википедия). Он расслабляет гладкие мышцы сосудов, в том числе церебральных артерий, за счёт активации калиевых каналов (K_ATP) и взаимодействия с NO-сигнальным путем (Frontiers | H2S- and NO-Signaling Pathways in Alzheimer's Amyloid Vasculopathy: Synergism or Antagonism?) (The Potential Role of Hydrogen Sulfide in the Regulation of Cerebrovascular Tone - PMC). При БА часто наблюдается мозговая гипоперфузия (недостаток кровоснабжения), связанная с дисфункцией эндотелия и вазомоторными нарушениями. Дефицит H_2S и NO усугубляет спазм сосудов и ишемию мозга (Frontiers | H2S- and NO-Signaling Pathways in Alzheimer's Amyloid Vasculopathy: Synergism or Antagonism?) (Frontiers | H2S- and NO-Signaling Pathways in Alzheimer's Amyloid Vasculopathy: Synergism or Antagonism?). Сероводородные ванны, повышая уровень H_2S в крови, могут способствовать расширению мозговых сосудов, улучшению церебрального кровотока и снабжению нейронов кислородом. Кроме того, H_2S обладает проангиогенными свойствами – стимулирует рост новых капилляров. В экспериментах при ишемии мозга введение NaHS усиливало ангиогенез в повреждённой зоне, повышало экспрессию сосудистых факторов (VEGF, Ang-1) и улучшало функциональные исходы (The Potential Role of Hydrogen Sulfide in the Regulation of Cerebrovascular Tone - PMC). Таким образом, H_2S-терапия способна улучшать сосудистое русло мозга, что потенциально замедляет нейродегенерацию и когнитивный спад.

- **Нейропротекция и замедление нейродегенерации.** Сероводород непосредственно защищает нейроны от патологических процессов при БА. Как отмечалось, H_2S снижает накопление Aβ и патологию тау, подавляет оксидативный стресс и воспаление в мозге. В итоге это замедляет нейродегенеративные изменения. В модели БА у крыс комбинированное применение доноров H_2S и богатой серой термальной воды (spa-вода Табиано) приводило к улучшению поведения и памяти в трёх разных экспериментальных моделях болезни (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer’s Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Сероводородные ванны могут выполнять роль мягкого «донора H_2S», постепенно поставляя газ в организм и мозг. Предполагается, что такая терапия может защищать клетки мозга от гибели, поддерживать здоровье митохондрий и синапсов. Кроме того, есть данные, что H_2S способствует нейропластичности: он усиливает сигналы через NMDA-рецепторы и тем самым улучшает процессы памяти и обучения (Биологическая роль эндогенного сероводорода — Википедия). Это означает, что повышение уровня H_2S способно частично восстановить когнитивные функции за счёт поддержки синаптической пластичности.

- **Восстановление когнитивных функций.** За счёт улучшения кровоснабжения мозга и прямой нейропротекции сероводородные ванны могут положительно влиять на когнитивные способности больных БА. Хотя клинических данных пока немного, в экспериментах на животных эффект был многообещающим. Например, в исследовании Университета Джонса Хопкинса введение соединения, высвобождающего H_2S, трансгенным мышам с болезнью Альцгеймера за 12 недель улучшило показатели памяти примерно на **50%** по сравнению с нелеченными животными (Ученые нашли неожиданный способ обратить вспять болезнь Альцгеймера - РИА Новости, 18.01.2021). Мыши, получавшие H_2S, лучше находили выход из лабиринта и проявляли большую физическую активность (Ученые нашли неожиданный способ обратить вспять болезнь Альцгеймера - РИА Новости, 18.01.2021). Авторы работы отметили, что им впервые удалось частично обратить вспять когнитивные нарушения при модели БА с помощью воздействия на H_2S-сигнальный путь (Ученые нашли неожиданный способ обратить вспять болезнь Альцгеймера - РИА Новости, 18.01.2021). Эти результаты дают основание предположить, что и у людей умеренное повышение уровня H_2S (например, с помощью бальнеотерапии) может улучшать память, замедлять прогрессирование деменции и повышать общую активность пациентов. Конечно, для подтверждения этого требуются клинические испытания, но даже сейчас некоторые геронтологические санатории используют сероводородные ванны как вспомогательное средство при когнитивных нарушениях (Блог Tambuel-shop).

Механизмы воздействия сероводородных ванн на ЦНС, кровообращение и воспаление

Сероводородные ванны оказывают комплексное действие на организм, в том числе на центральную нервную систему. Основной механизм – поступление молекул H_2S через кожу и лёгкие в кровоток (Сероводород: стоит ли опасаться выбросов, и как снизить дискомфорт - Мы пишем - Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области). Распространяясь с кровью, H_2S проникает через гематоэнцефалический барьер в мозг (благодаря газовой природе он легко диффундирует в ткани). В головном мозге H_2S воздействует на различные мишени:

- **Улучшение мозгового кровообращения.** H_2S, попадающий в систему кровообращения при приёме ванн, вызывает расширение сосудов по всему телу, включая мозговые артерии (Биологическая роль эндогенного сероводорода — Википедия). Он активирует калиевые каналы гладких мышц сосудов и взаимодействует с NO-зависимым путём релаксации, что приводит к выраженной вазодилатации (The Potential Role of Hydrogen Sulfide in the Regulation of Cerebrovascular Tone - PMC) (Frontiers | H2S- and NO-Signaling Pathways in Alzheimer's Amyloid Vasculopathy: Synergism or Antagonism?). При БА часто имеется церебральная гипоперфузия; повышение H_2S способствует восстановлению нормального кровотока. Кроме того, H_2S может снижать агрегацию тромбоцитов и улучшать реологические свойства крови, что косвенно улучшает микроциркуляцию. За счёт лучшего кровоснабжения нейроны получают больше кислорода и глюкозы, уменьшается ишемия и накопление продуктов гипоксии. Это создаёт более благоприятные условия для работы мозга, что важно для сохранения когнитивных функций.

- **Противовоспалительное действие в ЦНС.** Как упоминалось, H_2S подавляет активацию микроглии и астроцитов, тем самым снижая нейровоспаление (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer’s Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer’s Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Он блокирует выработку провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1β и др.) и снижает экспрессию воспалительных ферментов (например, iNOS, COX-2) в клетках мозга (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer’s Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer’s Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). При регулярном

применении сероводородных ванн возможно системное снижение уровня воспалительных молекул, что уменьшает хроническое воспаление в нейрональных тканях. Также H_2S может влиять на сигнальные пути воспаления (например, NF-κB), удерживая их в неактивном состоянии. В результате замедляется воспалительное повреждение нейронов и сосудов, а следовательно – прогрессирование нейродегенерации.

- **Антиоксидантная защита и поддержка метаболизма.** H_2S, поступающий в мозг, усиливает внутренние антиоксидантные системы нейронов. Он повышает уровень глутатиона и активирует антиоксидантные ферменты, способствуя нейтрализации свободных радикалов (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Кроме того, H_2S связывается с реактивными формами кислорода и азота, образуя менее токсичные соединения (The Potential Role of Hydrogen Sulfide in the Regulation of Cerebrovascular Tone - PMC). Это предотвращает окислительное повреждение мембран нейронов, ДНК и митохондрий. В лабораторных моделях H_2S сохранял митохондриальную функцию клеток мозга при стрессе (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Улучшение митохондриального энергоснабжения благодаря H_2S ведёт к повышению выживаемости нейронов и улучшению их функционального состояния.
- **Модуляция нейротрансмиссии и нейропластичности.** Интересно, что H_2S сам по себе действует как нейромодулятор: в ЦНС он усиливает NMDA-рецепторную нейротрансмиссию и способствует долговременной потенциации – основе обучения и памяти (Биологическая роль эндогенного сероводорода — Википедия). Таким образом, увеличение уровня H_2S может улучшать синаптическую пластичность. Считается, что при БА недостаток H_2S может частично способствовать когнитивным нарушениям из-за ослабления NMDA-сигналов и памяти. Сероводородные ванны, повышая содержание H_2S, могут восстановить эту сигнальную функцию. Также имеются данные, что H_2S может стимулировать нейрогенез – образование новых нейронов из стволовых клеток, а также защищать существующие нейроны от апоптоза (Frontiers | H2S- and NO-Signaling Pathways in Alzheimer's Amyloid Vasculopathy: Synergism or Antagonism?). Совокупно эти эффекты поддерживают работу нейронных сетей мозга.

Важно подчеркнуть, что сероводород при низких концентрациях действует как сигнал и антиоксидант, но в больших дозах токсичен. Поэтому терапевтические ванны применяют строго дозированно по назначению врача (Сероводород: стоит ли опасаться выбросов, и как снизить дискомфорт - Мы пишем - Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области). В правильно контролируемых условиях H_2S-вода оказывает мягкое системное действие, благотворно влияя на кожу, сосуды и нервную систему, и не приводит к отравлению.

Данные клинических и лабораторных исследований

Лабораторные исследования. В доклинических моделях болезни Альцгеймера получены убедительные доказательства пользы H_2S. В клеточных культурах доноры сероводорода защищают нейроны и глиальные клетки от токсичности Aβ: снижают гибель клеток, уровень активных форм кислорода и воспалительных факторов (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). В нейробластомных клетках (PC12) обработка H_2S уменьшила уровень β-секретазы BACE-1 и выход $Aβ_{1-42}$ (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC), то есть снизила саму выработку амилоида. В экспериментах **in vivo** на животных H_2S также показал выраженный терапевтический потенциал. В модели с инъекцией Aβ в гиппокамп крыс введение NaHS предотвратило развитие нейровоспаления (подавляя TNF-α, IL-1β и др.) и защитило нейроны, благодаря чему у животных

не возникало ухудшения памяти (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). В другой работе с трансгенными мышами (модель БА) применение медленно высвобождающего H_2S соединения в течение 3 месяцев привело к заметному регрессу симптомов: когнитивные и двигательные показатели улучшились на ~50% относительно контрольной группы (Ученые нашли неожиданный способ обратить вспять болезнь Альцгеймера - РИА Новости, 18.01.2021). Мыши с H_2S-терапией демонстрировали лучшую обучаемость и меньшее отложение амилоида в мозге. Также сообщалось, что H_2S-доноры замедляют накопление тау-патологии через ингибирование GSK-3β (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). В модели на **C. elegans** (червь с экспрессией человеческого Aβ) соединения, высвобождающие H_2S, уменьшали агрегаты β-амилоида в тканях и уровень окислительного стресса (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Диетическое ограничение метионина (снижающее гомоцистеин и повышающее эндогенный H_2S) у трансгенных мышей APP/PS1 улучшало когнитивные функции и уменьшало нейродегенерацию (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Таким образом, разнообразные модели – от клеточных до животных – сходятся в том, что повышение уровня H_2S защищает мозг от ключевых признаков болезни Альцгеймера.

Клинические и практические наблюдения. Прямых клинических испытаний H_2S-терапии при БА пока нет, однако ряд косвенных данных подтверждает её перспективность. У пациентов с болезнью Альцгеймера обнаружено пониженное содержание H_2S в плазме и тканях мозга, в сравнении со здоровыми ровесниками (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Это коррелирует с более тяжёлыми когнитивными нарушениями, что указывает на связь дефицита H_2S с прогрессированием деменции (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Повышенный же уровень гомоцистеина (маркер недостаточной продукции H_2S) является признанным фактором риска болезни Альцгеймера (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Эти наблюдения на людях согласуются с гипотезой о защитной роли сероводорода. Что касается **бальнеотерапии**, то в гериатрической практике ряда стран используются минеральные сероводородные ванны для оздоровления пожилых пациентов. Например, в России и Европе существуют курорты, специализирующиеся на сероводородных водах, где отмечают улучшение общего самочувствия, снижения уровня стрессовых реакций и нормализацию сна у пожилых с когнитивными нарушениями (Блог Tambuel-shop). Отдельные врачи указывают, что при курсовом применении сероводородных ванн у пациентов могут стабилизироваться память и настроение, вероятно за счёт общего сосудорасширяющего и тонизирующего эффекта. В многоцентровом отчёте французских геронтологов (Secher и соавт., 2009) бальнеотерапия рассматривалась как часть комплексного ухода за больными Альцгеймером и профилактики когнитивного снижения (Balneotherapy and modification of risk factors in cardiovascular disease prevention programs). Хотя строгих доказательств эффективности таких ванн при деменции ещё недостаточно, их применение в рамках реабилитации поддерживается исходя из благоприятного профиля безопасности и потенциальной пользы.

Выводы: Современные научные данные указывают, что сероводород является важным модулятором процессов, связанных с болезнью Альцгеймера. Дефицит H_2S усугубляет патогенез – усиливает отложение бета-амилоида, гиперфосфорилирование тау, оксидативный стресс и нейровоспаление. Напротив, увеличение био-доступности H_2S (эндогенно или через доноры/ванны) проявляет нейропротективные свойства: уменьшает амилоидные и тау-патологии, защищает нейроны от окислительного повреждения и воспаления, улучшает мозговой кровоток. Сероводородные ванны представляют собой интересный и относительно безопасный способ мягко повысить уровень H_2S в организме. Они способны благотворно влиять на сосудистую

систему, мозговое кровообращение и метаболизм нервной ткани, что теоретически может замедлить прогрессирование болезни Альцгеймера и частично восстановить когнитивные функции. Подтверждением служат результаты на животных моделях, где H_2S-терапия заметно улучшала память и снижала нейродегенерацию (Ученые нашли неожиданный способ обратить вспять болезнь Альцгеймера - РИА Новости, 18.01.2021) (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC). Впереди – проведение клинических исследований, которые оценят эффективность сероводородных ванн или препаратов-доноров H_2S у пациентов с БА. Если эти исследования подтвердят позитивный эффект, H_2S-содержащие процедуры могут занять своё место в комплексной терапии болезни Альцгеймера наряду с лекарственными и немедикаментозными методами.

Источники: Научно-медицинские публикации и обзоры, включая результаты экспериментальных исследований на клеточных культурах и животных моделях, а также данные наблюдений за пациентами (снижение уровня H_2S при БА). Все приведённые сведения подкреплены ссылками на авторитетные источники в тексте. (Protective Roles of Hydrogen Sulfide in Alzheimer's Disease and Traumatic Brain Injury - PMC) (Ученые нашли неожиданный способ обратить вспять болезнь Альцгеймера - РИА Новости, 18.01.2021)

Sulfatonic®

Исследование научных данных и медицинских публикаций о влиянии сероводорода на патологические механизмы детского церебрального паралича (ДЦП) и возможных терапевтических эффектов сероводородных ванн при реабилитации пациентов с ДЦП.

Как сероводород влияет на ключевые патологические механизмы ДЦП, включая спастичность, повреждение нейронов, воспаление и оксидативный стресс.

- Доступные научные исследования и клинические данные о терапевтическом применении сероводородных ванн при ДЦП.
- Влияние сероводородных ванн на неврологическое состояние, мышечный тонус, кровообращение и двигательную реабилитацию пациентов с ДЦП.

Как только получу данные, я сообщу вам результаты.

Влияние H_2S на патологические механизмы ДЦП. *Спастичность:* Сероводород является газотрансмиттером, способным оказывать седативное влияние на центральную нервную систему и снижать патологически повышенный мышечный тонус (Детские церебральные параличи). В бальнеотерапии это проявляется уменьшением спастичности у пациентов: например, в клиническом исследовании у постинсультных больных курс сероводородных ванн достоверно снизил мышечную спастику и боль в паретичных конечностях (Balneotherapy in treatment of spastic upper limb after stroke - PubMed). У детей с ДЦП тёплые лечебные ванны (в том числе с H_2S) уменьшают поток афферентных импульсов в ЦНС и активность нейронов, что приводит к снижению гипертонуса и ослаблению спастических судорог (Эффективность водолечения при ДЦП - санаторий «Казахстан» 4 ★ в Ессентуках). *Нейропротекция:* H_2S признан нейромодулятором с нейропротективными свойствами. В моделях перинатального гипоксически-ишемического повреждения мозга (одна из причин ДЦП) экзогенный H_2S защищает нервную ткань – за счёт антиоксидантного действия, подавления апоптоза нейронов и нейровоспаления (Hydrogen inhalation protects hypoxic–ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats - PMC). Показано, что H_2S эффективно нейтрализует свободные радикалы кислорода, уменьшая оксидативный стресс в мозге (Hydrogen inhalation protects hypoxic–ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats - PMC). Стимуляция эндогенной системы синтеза H_2S (фермент CBS) в эксперименте также уменьшала повреждение мозговой ткани при гипоксии, указывая на участие сероводородного пути в защите мозга при ДЦП (Neuroprotection of up-regulated carbon monoxide by electrical acupuncture on perinatal hypoxic-ischemic brain damage in rats - PubMed). *Воспаление:* Сероводород обладает противовоспалительным эффектом в нервной системе. Он способен ингибировать провоспалительные сигнальные пути (например, NF-κB) и снижать выработку цитокинов микроглией после ишемического или травматического повреждения мозга (Hydrogen inhalation protects hypoxic–ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats - PMC) (Ying Liu's research works | Chinese PLA General Hospital (301 Hospital) and other places). Благодаря этому H_2S ослабляет нейровоспаление, которое играет значительную роль в патогенезе перинатального повреждения мозга при ДЦП. *Оксидативный стресс:* H_2S – мощный антиоксидант. Он напрямую нейтрализует реактивные формы кислорода и повышает активность антиоксидантных систем клетки (Hydrogen inhalation protects hypoxic–ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats - PMC). В условиях ишемии головного мозга введение доноров H_2S снижает степень окислительного повреждения нейронов (Hydrogen inhalation protects hypoxic–ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats - PMC), что способствует сохранению ткани мозга. *Микроциркуляция:* Сероводородный газ вызывает расширение сосудов и улучшает микроциркуляцию. Сульфидные

ванны усиливают кровоток в коже и подлежащих тканях, улучшают их трофику (Детские церебральные параличи). Улучшение местного кровоснабжения под воздействием H_2S подтверждено и экспериментально: в мозговом кровообращении при гипоксии сероводородный сигнальный путь участвует в регуляции тонуса артериол (CPCGI confers neuroprotection by enhancing blood circulation and neurological function in cerebral ischemia/reperfusion rats). Таким образом, H_2S способствует лучшему снабжению тканей кислородом и питательными веществами, что особенно важно при ДЦП (для мышц и повреждённых отделов мозга).

Доказательства терапевтического потенциала H_2S при ДЦП. Несмотря на ограниченность клинических исследований по применению H_2S при ДЦП, накоплены данные, подтверждающие его перспективность. В доклинических опытах экзогенный H_2S снижал объем повреждения мозга и улучшал неврологические исходы. Так, в работе Wang и соавт. показано, что введение доноров H_2S крысам при глобальной церебральной ишемии уменьшает гибель нейронов за счет антиоксидантного, противовоспалительного и антиапоптотического действия (Hydrogen inhalation protects hypoxic–ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats - PMC). Методы, повышающие продукцию эндогенного H_2S, также изучаются: например, электропунктура у новорождённых крыс с гипоксическим поражением мозга реализует нейропротективный эффект частично через активацию системы H_2S/CBS (Neuroprotection of up-regulated carbon monoxide by electrical acupuncture on perinatal hypoxic-ischemic brain damage in rats - PubMed). Интересные результаты получены в области клеточных технологий: предварительная обработка мезенхимальных стволовых клеток донором H_2S усиливает полезные свойства их внеклеточных везикул – такие *H_2S-прекондиционированные* экзосомы показали более выраженный нейропротективный и противовоспалительный эффект, улучшая когнитивные функции в модели гипоксического повреждения мозга (Harnessing the Therapeutic Potential of the Stem Cell Secretome in Neonatal Diseases - PMC). Что касается клиники, в самой популяции пациентов с ДЦП целенаправленных испытаний H_2S пока мало. Однако косвенно о полезности сероводородной терапии свидетельствуют данные смежных областей. К примеру, у больных после инсульта с центральным параличом применение сероводородных ванн в составе реабилитации привело к значимому снижению спастичности и болевого синдрома по сравнению с обычными ваннами (Balneotherapy in treatment of spastic upper limb after stroke - PubMed). Это подтверждает общий терапевтический потенциал H_2S в коррекции нарушений моторики, спастики и болей при поражениях ЦНС. Отдельные наблюдения и отчёты российских курортных центров также указывают на улучшение двигательных функций и снижение мышечного тонуса у детей с ДЦП после курса сульфидных ванн (Эффективность водолечения при ДЦП - санаторий «Казахстан» 4 ★ в Ессентуках), хотя такие данные требуют дальнейшей объективизации в рамках доказательной медицины.

Механизмы воздействия сероводородных ванн при ДЦП. Лечебные ванны с сероводородной водой воздействуют на организм комплексно, через кожные рецепторы и гуморальные пути. Растворённый в воде H_2S проникает через неповреждённую кожу и слизистые, раздражая множество нервных окончаний (Бальнеотерапия: лечебные процедуры в ваннах в Санатории Сергиевские Минеральные Воды). Это рефлекторно изменяет деятельность центральной нервной системы – происходит мягкое торможение в ЦНС, снижается афферентная импульсация. При температуре воды около 36–37 °C уменьшается поток чувствительных импульсов в спинной и головной мозг, снижается возбудимость коры, что приводит к общему расслаблению, снижению мышечного тонуса и спастических проявлений (Эффективность водолечения при ДЦП - санаторий «Казахстан» 4 ★ в Ессентуках). Системное действие H_2S также включает вазодилатацию: расширение капилляров и артериол улучшает периферическое кровообращение и перераспределяет кровоток к мышцам и органам (Бальнеотерапия: лечебные процедуры в ваннах в Санатории Сергиевские Минеральные Воды). В результате улучшается микроциркуляция, усиливается питание тканей и выведение продуктов метаболизма. Тёплая вода и выталкивающая

сила ванны дополняют эффект, уменьшая нагрузку на суставы и способствуя растяжению спазмированных мышц. Сочетание этих механизмов ведёт к уменьшению ригидности, увеличению объёма движений и частичному восстановлению утраченных двигательных функций у пациентов с ДЦП (Эффективность водолечения при ДЦП - санаторий «Казахстан» 4 ★ в Ессентуках). Кроме того, через кровь небольшие количества H_2S поступают к внутренним органам и мозгу, где проявляют описанные нейропротективные и противовоспалительные свойства, потенциально улучшая трофику нервной ткани и способствуя пластичности ЦНС.

Применение сероводородных ванн в реабилитации ДЦП. Сульфидные (сероводородные) ванны давно заняли место в санаторно-курортном лечении ДЦП как эффективный метод вспомогательной реабилитации. Их включают в комплексное лечение наряду с ЛФК, массажем, медикаментозной терапией и др. По рекомендациям, детям с церебральным параличом назначают ванны низкой или средней концентрации H_2S (порядка 30–50 мг/л) длительностью 6–10 минут (Детские церебральные параличи). Курс обычно составляет ~10–12 процедур через день, с контролем переносимости. В России и других странах СНГ существуют курорты с природными сероводородными источниками (Мацеста, Пятигорск, Старая Русса и др.), где традиционно лечат заболевания нервной системы, включая ДЦП (Детские церебральные параличи) (Детские церебральные параличи). Сульфидные воды широко применяются в педиатрической реабилитации благодаря своему многостороннему действию (Бальнеотерапия: лечебные процедуры в ваннах в Санатории Сергиевские Минеральные Воды). Практический опыт свидетельствует, что у детей с ДЦП после курса сероводородных ванн улучшается кровообращение и обмен веществ, что позитивно сказывается на работе нервно-мышечного аппарата (Эффективность водолечения при ДЦП - санаторий «Казахстан» 4 ★ в Ессентуках). Отмечается снижение спастичности и болезненных мышечных спазмов, улучшение сна и общей активности ребенка. В сочетании с другими методами реабилитации (кинезитерапия, механотерапия и пр.) сероводородные ванны облегчают развитие новых двигательных навыков и повышают эффективность восстановительного лечения. Хотя масштабных рандомизированных исследований по эффективности сероводородных ванн при ДЦП пока недостаточно, имеющиеся данные и клинические наблюдения указывают на их пользу. Например, комплексная реабилитация со включением H_2S-бальнеотерапии способствует более выраженному улучшению двигательных функций у детей со спастическими формами ДЦП по сравнению с одной лишь медикаментозной или физической терапией (что согласуется с результатами, полученными для других спастических нарушений) (Balneotherapy in treatment of spastic upper limb after stroke - PubMed). Таким образом, сероводородные ванны представляют собой ценное дополнение к стандартной терапии ДЦП, повышая качество реабилитации и способствуя социальной адаптации пациентов.

Источники: Балинтовая литература и результаты исследований, в том числе клинические наблюдения, подтверждают вышеперечисленные эффекты H_2S-бальнеотерапии (Детские церебральные параличи) (Hydrogen inhalation protects hypoxic–ischemic brain damage by attenuating inflammation and apoptosis in neonatal rats - PMC) (Balneotherapy in treatment of spastic upper limb after stroke - PubMed) (Эффективность водолечения при ДЦП - санаторий «Казахстан» 4 ★ в Ессентуках) и обосновывают применение сероводородных ванн в системе комплексной реабилитации больных детским церебральным параличом.

Исследование научных данных о влиянии сероводорода на аутоиммунные заболевания. В частности:

- Как сероводород влияет на аутоиммунные механизмы, включая воспаление, иммунную регуляцию и окислительный стресс.
- Влияние сероводорода на конкретные аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз и другие.
- Данные о применении сероводородных ванн в терапии аутоиммунных заболеваний, их влияние на симптомы, иммунную систему и общее состояние пациента.

Как только получу данные, я сообщу вам результаты.

Влияние H_2S на механизмы аутоиммунитета: воспаление, иммунная регуляция и оксидативный стресс

Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие: Сероводород (H_2S) признан важным газотрансмиттером, способным регулировать работу иммунных клеток. Он влияет на функции моноцитов, нейтрофилов и Т-лимфоцитов – модулирует их активацию, пролиферацию, выживание и продукцию цитокинов (Buffering Adaptive Immunity by Hydrogen Sulfide - PMC). Благодаря этому H_2S может как усиливать, так и подавлять иммунные ответы, выступая своеобразным “буфером” иммунной системы. В частности, физиологические уровни H_2S проявляют противовоспалительные свойства: газ снижает выработку провоспалительных медиаторов иммунными клетками (Т-лимфоцитами, макрофагами и др.) (Hydrogen Sulfide: a Novel Immunoinflammatory Regulator in Rheumatoid Arthritis - PubMed). Например, в присутствии H_2S подавляется активация NF-κB и синтез цитокинов вроде IL-1β, IL-6 и TNF-α, что ведет к ослаблению воспаления (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). В итоге H_2S способен ограничивать чрезмерное воспаление и тем самым потенциально уменьшать аутоиммунное повреждение (Hydrogen Sulfide: An Emerging Regulator of Oxidative Stress and Cellular Homeostasis—A Comprehensive One-Year Review - PMC).

Регуляция иммунного баланса (Th/Treg): Важнейшая роль H_2S – поддержание баланса между про- и противовоспалительными клетками иммунной системы. Он участвует в тонкой настройке соотношения Т-хелперов типа 1 и 2 (Th1/Th2), эффекторов Th17 и регуляторных Т-клеток (Treg). Исследования показывают, что H_2S способствует дифференцировке и функции Treg, клеток, подавляющих аутоиммунные реакции (Hydrogen Sulfide Promotes Tet1- and Tet2-Mediated Foxp3 Demethylation to Drive Regulatory T Cell Differentiation and Maintain Immune Homeostasis - PubMed). При дефиците H_2S у экспериментальных животных отмечалось резкое снижение числа функциональных Treg и развитие системного аутоиммунного синдрома (Hydrogen Sulfide Promotes Tet1- and Tet2-Mediated Foxp3 Demethylation to Drive Regulatory T Cell Differentiation and Maintain Immune Homeostasis - PubMed). Механистически H_2S обеспечивает экспрессию критически важных ферментов Tet1/Tet2 в лимфоцитах через процесс сульфгидратации транскрипционного фактора NFYB, что в итоге ведет к деметилированию и устойчивой экспрессии гена Foxp3 – ключевого для Treg (Hydrogen Sulfide Promotes Tet1- and Tet2-Mediated Foxp3 Demethylation to Drive Regulatory T Cell Differentiation and Maintain Immune Homeostasis - PubMed) (Hydrogen Sulfide Promotes Tet1- and Tet2-Mediated Foxp3 Demethylation to Drive Regulatory T Cell Differentiation and Maintain Immune Homeostasis - PubMed). Таким образом, H_2S поддерживает популяцию регуляторных Т-клеток и иммунологическую толерантность. Кроме того, H_2S действует как естественный “буфер” между подтипами Т-хелперов: при избытке Th1/Th17-ответа (характерно для многих аутоиммунных

заболеваний) H_2S способен смещать баланс в сторону Th2 и Treg, тем самым тормозя патологическое воспаление (Buffering Adaptive Immunity by Hydrogen Sulfide - PMC).

Антиоксидантный эффект: H_2S известен как мощный антиоксидант и регулятор клеточного редокс-гомеостаза. Он напрямую нейтрализует ряд активных форм кислорода – супероксид-анион, пероксид водорода и пероксинитрит (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Помимо прямого радикалопоглощающего действия, H_2S активирует внутренние антиоксидантные системы клетки. Газ стимулирует экспрессию антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и др.) через активацию фактора Nrf2 (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). В присутствии H_2S отмечено повышение уровня восстановленного глутатиона и активности ферментов-антиоксидантов, что приводит к снижению общего уровня окислительного стресса в тканях (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases) (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Это особенно важно при аутоиммунных заболеваниях, где хроническое воспаление сопровождается избыточным образованием ROS, поддерживая порочный круг повреждения тканей. Снижая оксидативный стресс, H_2S защищает ткани от повреждений и может ограничивать образование модифицированных аутоантигенов, провоцирующих иммунные атаки (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases) (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases).

Двуфазность действия H_2S: Следует учитывать, что влияние H_2S на иммунные процессы зависит от его концентрации. Небольшие, физиологически релевантные дозы газа оказывают протективное, противовоспалительное действие, тогда как высокие концентрации могут, напротив, стимулировать воспаление (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Такой горметический эффект подтверждается наблюдениями: низкие дозы H_2S подавляют продукцию провоспалительных молекул, в то время как избыточный H_2S способен усиливать экспрессию провоспалительных генов (например, ICAM-1) и привлекать лейкоциты в очаг воспаления (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Поэтому для терапевтического использования H_2S критически важен контроль дозы – оптимальные уровни газа приносят пользу, а избыточные могут быть токсичны (Hydrogen Sulfide: An Emerging Regulator of Oxidative Stress and Cellular Homeostasis—A Comprehensive One-Year Review - PMC). В целом, с учетом иммунорегуляторных, противовоспалительных и антиоксидантных свойств, H_2S рассматривается как перспективная мишень для коррекции патологических иммунных реакций при аутоиммунитете.

H_2S при различных аутоиммунных заболеваниях (РА, СКВ, РС и др.)

Аутоиммунные болезни характеризуются хроническим воспалением, опосредованным иммунной системой, и во многих из них задокументирована роль H_2S. Газ может влиять на течение ревматоидного артрита, системной красной волчанки, рассеянного склероза и других заболеваний за счет описанных выше механизмов (Hydrogen Sulfide: a Novel Immunoinflammatory Regulator in Rheumatoid Arthritis - PubMed). Ниже приведены данные о действии H_2S при конкретных патологиях:

Ревматоидный артрит (РА): При РА – аутоиммунном воспалительном поражении суставов – наблюдаются измененные уровни H_2S. В синовиальной жидкости пациентов с активным РА концентрации H_2S повышены по сравнению с остеоартритом, причём уровень газа положительно коррелирует с выраженностью воспаления и болезненной активностью процесса (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Повышение H_2S в очаге воспаления некоторыми исследователями рассматривается как компенсаторная реакция, направленная на сдерживание артрита (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). В поддержку этого – эксперименты in vivo и in vitro показывают противовоспалительный

потенциал H_2S при артрите. В моделях воспаления введение доноров H_2S приводило к снижению миграции и адгезии лейкоцитов в тканях, уменьшало отек и подавляло выработку цитокинов (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Сероводород тормозит ключевые провоспалительные пути, играющие роль в патогенезе РА: в присутствии H_2S угнетается активация транскрипционного фактора NF-κB и уменьшается продукция цитокинов IL-6, IL-8, а также матриксных металлопротеиназ, разрушающих хрящ (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Интересно, что H_2S способен напрямую снизить активность ФНО-α – центрального цитокина при РА – посредством связывания с металлопротеиназой TACE, которая отвечает за созревание ФНО-α (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Таким образом, хотя эндогенный H_2S при РА повышен, его эффект, видимо, недостаточен для полной нейтрализации воспаления. Дополнительное контролируемое усиление H_2S-сигнализации может оказывать терапевтический эффект: уменьшать воспаление, защищать хрящ и кости от эрозий и тем самым смягчать течение ревматоидного артрита.

Системная красная волчанка (СКВ): При СКВ выявлена корреляция между снижением системы H_2S и тяжестью заболевания. Так, в почках больных люпус-нефритом экспрессия ферментов синтеза H_2S (cystathionine-β-synthase – CBS и cystathionine-γ-lyase – CSE) значительно ниже нормы, и это снижение ассоциируется с неблагоприятными исходами (прогрессированием нефрита) (Reduced Renal CSE/CBS/H2S Contributes to the Progress of Lupus Nephritis - PMC). Дефицит эндогенного H_2S может способствовать неконтролируемому воспалению: в пораженных почках пациентов с СКВ обнаруживают повышенную активность провоспалительных транскрипционных факторов (STAT1, NF-κB/RELA) и аномально высокую инфильтрацию Т-лимфоцитами (Reduced Renal CSE/CBS/H2S Contributes to the Progress of Lupus Nephritis - PMC). Примечательно, что терапия, восполняющая H_2S, показывает обнадеживающие результаты в экспериментах на животных. В двух различных мышиных моделях СКВ (MRL/lpr и индуцированной модели) добавление доноров H_2S существенно облегчало системные проявления волчанки и защищало почки от повреждения (Reduced Renal CSE/CBS/H2S Contributes to the Progress of Lupus Nephritis - PMC). У обработанных H_2S мышей уменьшались отложения иммунных комплексов в почках, снижалась экспрессия NF-κB (p65) и уменьшалось поступление Т-лимфоцитов в ткань почки (Reduced Renal CSE/CBS/H2S Contributes to the Progress of Lupus Nephritis - PMC). Иными словами, сероводородная терапия смогла сдержать аутоиммунное воспаление при СКВ и предотвратить прогрессирование органных повреждений. Эти данные указывают, что восстановление нормального уровня H_2S (например, с помощью доноров) может стать новым подходом к лечению СКВ (Reduced Renal CSE/CBS/H2S Contributes to the Progress of Lupus Nephritis - PMC), направленным на подавление иммунного дисбаланса и защиты органов.

Рассеянный склероз (РС): РС – аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, при котором иммунные клетки атакуют миелиновую оболочку нейронов, вызывая нейровоспаление и неврологический дефицит. В контексте РС H_2S рассматривается как нейропротекторный и противовоспалительный фактор. Впервые терапевтический потенциал H_2S при РС был показан в исследованиях на клеточных и животных моделях: донор H_2S (NaHS) способен противодействовать ключевым звеньям патогенеза РС (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC) (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC). В частности, было продемонстрировано, что H_2S не препятствует ремиелинизации (дифференцировке олигодендроцитов и образованию миелина), но заметно **снижает** реактивность нейроглии – подавляет избыточную продукцию фибронектина астроцитами, тем самым уменьшая образование глиальных рубцов в ЦНС (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC). Одновременно H_2S ингибирует миграцию иммунных клеток через эндотелий: в экспериментах **in vitro** H_2S значительно уменьшал трансэндотелиальную миграцию мононуклеарных клеток, подавляя

адгезию лейкоцитов к клеткам сосудов (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC). Механизм этого эффекта связан со снижением экспрессии молекул адгезии на лейкоцитах и эндотелии под действием H_2S, а также с релаксацией эндотелиальных клеток (вероятно, за счет воздействия на актиновый цитоскелет) (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC) (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC). В совокупности эти действия препятствуют проникновению иммунных клеток в центральную нервную систему и уменьшают воспалительное повреждение нейронов. Исходя из полученных данных, исследователи отмечают, что H_2S обладает набором свойств, желательных для терапии РС (противовоспалительное, антиоксидантное, ангиопротекторное, нейропротекторное) (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC). Однако из-за короткого времени жизни газа и возможных системных эффектов, будущие стратегии должны быть направлены на целевую доставку H_2S в ткани ЦНС (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC) (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC). Тем не менее, результаты обнадеживают: модуляция H_2S-сигнальной системы рассматривается как перспективный путь замедления нейродегенерации и аутоиммунного воспаления при РС (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC).

Другие заболевания: H_2S также участвует в патогенезе ряда иных аутоиммунных и хронических воспалительных болезней. К примеру, к аутоиммунным расстройствам, где задействованы Т-лимфоциты, относятся псориаз, воспалительные заболевания кишечника (в т.ч. язвенный колит), сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит и др. (Buffering Adaptive Immunity by Hydrogen Sulfide - PMC). По всем ним имеются данные, косвенно указывающие на регулирующую роль сероводорода. Так, при воспалительных заболеваниях кишечника микрофлора и кишечный эпителий продуцируют H_2S, влияя на местный иммунитет; добавление экзогенного H_2S (например, NaHS) в эксперименте подавляло высвобождение TNF-α макрофагами при стимуляции LPS (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Это свидетельствует, что H_2S способен смягчать кишечное воспаление. При псориазе и других аутоиммунных дерматозах сероводородные ванны традиционно применяются для снижения воспаления кожи – отчасти благодаря антипролиферативному действию H_2S на кератиноциты и иммунные клетки кожи (Hydrogen Sulfide Inhibits Abnormal Proliferation of Lymphocytes via ...). В целом, хотя степень изученности различна, H_2S можно считать универсальным иммунорегулятором, задействованным во многих аутоиммунных патологиях. Его способность ограничивать провоспалительные цитокины и окислительный стресс делает H_2S потенциальной мишенью для терапии самых разных состояний с аутоиммунной природой.

Сероводородные ванны в терапии аутоиммунных заболеваний

Механизмы терапевтического действия ванн: Балнеотерапия – лечение минеральными водами – издавна используется как дополнительный метод при хронических воспалительных и аутоиммунных болезнях (артритах, псориазе, и др.). Особый интерес представляют сероводородные (сульфидные) ванны, в которых вода богата H_2S. Активным компонентом таких вод как раз является растворенный сероводород (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). Исследования показывают, что H_2S из целебных источников в низких концентрациях проникает через кожу и дыхательные пути, оказывая системное действие (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). Малые дозы H_2S действуют как **«горметин»** – вызывают благоприятную адаптивную реакцию организма (по принципу “что не убивает, делает сильнее”) (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?) (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). В

частности, сульфидные воды обладают прямым антиоксидантным эффектом: они химически нейтрализуют свободные радикалы. Показано, что сероводородные ванны уменьшают образование ROS и RNS (например, пероксинитрита) активированными нейтрофилами и таким образом защищают клетки от оксидативного повреждения ДНК (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). Одно исследование **ex vivo** продемонстрировало, что вода из сероводородного источника по антирадикальной активности превосходит классические антиоксиданты и стабилизирует ДНК лимфоцитов при оксидативном стрессе (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?) (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). Помимо антиоксидантного действия, H_2S в минеральной воде умеренно подавляет провоспалительные процессы: снижает активность воспалительных ферментов и медиаторов. Предполагается, что сочетание теплового фактора (нагревания тканей) и воздействия самого H_2S ведет к снижению локального воспаления и болевой чувствительности, улучшению микроциркуляции и активации репаративных процессов в суставах и коже (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?).

Влияние на иммунную систему: Интересно, что эффект сульфидных ванн не ограничивается местным действием – он затрагивает и системный иммунитет. При регулярном курсовом применении сероводородные воды могут способствовать восстановлению баланса иммунных реакций. Отмечено, что ингаляция паров сероводородных вод (а при приеме ванн неизбежно вдыхаются небольшие количества H_2S) способна со временем **нормализовать соотношение** Th1/Th2 лимфоцитов (Buffering Adaptive Immunity by Hydrogen Sulfide - PMC). Как упоминалось, H_2S сдерживает избыточный Th1- и Th17-ответ и поддерживает популяцию Treg. Поэтому длительное санаторно-курортное лечение на сульфидных источниках теоретически может уменьшать аутоиммунную реактивность за счет сдвига иммунного равновесия в сторону регуляторных, противовоспалительных механизмов (Buffering Adaptive Immunity by Hydrogen Sulfide - PMC). Хотя исследований непосредственно на популяциях иммунных клеток у пациентов после ванн мало, косвенные данные (снижение провоспалительных цитокинов, улучшение клинической картины) указывают на иммунокорригирующий эффект сероводородной терапии.

Клинические эффекты и улучшение состояния: Практический опыт и исследования показывают, że сероводородные ванны улучшают самочувствие больных с аутоиммунными заболеваниями. У пациентов с хроническими воспалительными артритами (РА и др.) курсовое лечение сульфидными водами приводит к уменьшению боли, скованности суставов и улучшению их функциональности (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?) (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). Улучшение субъективных симптомов подтверждается объективными изменениями биохимических маркеров. Так, в крови пациентов после курса сульфидных ванн снижается уровень продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида – MDA) и карбонильных соединений, а активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы) нормализуется (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). Эти сдвиги свидетельствуют о снижении оксидативного стресса и воспаления. Более того, комбинированное лечение (купание + питье сероводородной воды) показало уменьшение в плазме концентрации провоспалительного цитокина TNF-α, матриксной металлопротеиназы MMP-2 и других маркеров деградации хряща (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). Параллельно у больных фиксировалось повышение общего антиоксидантного статуса и уровня сульфгидрильных групп (тиолов) в крови (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). Снижение цитокинов IL-1β, IL-6 и PGE_2 после бальнеотерапии ассоциировано с клинически заметным обезболивающим эффектом (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?) – пациенты отмечают уменьшение воспалительной боли. Благодаря противовоспалительному и аналгетическому действию, сероводородные ванны позволяют снизить дозы обезболивающих и НПВП у пациентов с артритами, что особенно важно для

пожилых больных с коморбидностью (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?) (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). В целом, многочисленные наблюдения в ревматологических санаториях подтверждают эффективность сероводородных ванн как дополнения к базисной терапии: улучшается качество жизни пациентов, снижается активность воспаления и замедляется прогрессирование суставного процесса. С минимальными побочными эффектами сульфидные воды предлагают мягкий, но ощутимый терапевтический вклад в комплексное лечение аутоиммунных заболеваний.

Доказательства эффективности сероводородной терапии: исследования

Эффективность H_2S как терапевтического агента при аутоиммунных заболеваниях подтверждается данными как лабораторных, так и клинических исследований. В экспериментальных моделях продемонстрирована ключевая роль H_2S в поддержании иммунного гомеостаза. Например, **Yang и соавт. (2015)** показали, что отсутствие эндогенного H_2S ведет к потере регуляторных Т-клеток и развитию тяжёлого аутоиммунного заболевания у мышей (Hydrogen Sulfide Promotes Tet1- and Tet2-Mediated Foxp3 Demethylation to Drive Regulatory T Cell Differentiation and Maintain Immune Homeostasis - PubMed). Мыши с генетически или фармакологически сниженным синтезом H_2S проявляли воспалительное поражение нескольких органов, напоминающее системные аутоиммунные расстройства (Study details 'rotten egg' gas' role in autoimmune disease | ScienceDaily). Важно, что применение доноров H_2S частично обратило эти эффекты: добавление H_2S восстанавливало популяцию Treg, уменьшало аутоиммунные проявления и продлевало жизнь таким мышам (Study details 'rotten egg' gas' role in autoimmune disease | ScienceDaily). Этот фундаментальный опыт доказывает, что H_2S не просто сопутствует, а **активно контролирует** аутоиммунные процессы.

На моделях конкретных заболеваний получены не менее убедительные результаты. В уже упомянутых исследованиях по **СКВ** введение экзогенного H_2S существенно ослабляло люпус-нефрит у мышей: уменьшались протеинурия и иммунные комплексы в почках, нормализовались провоспалительные сигнальные пути (Reduced Renal CSE/CBS/H2S Contributes to the Progress of Lupus Nephritis - PMC). В модели коллагенового артрита (аналоге РА у животных) доноры H_2S приводили к снижению отека суставов и воспалительной инфильтрации, а гистологически отмечалась лучшая сохранность хряща по сравнению с нелеченными животными (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Что касается **рассеянного склероза**, в экспериментальной модели EAE (энцефаломиелит) применение медленно высвобождающего H_2S донора (GYY4137) усиливало активацию регуляторных, “толеногенных” путей в иммунных клетках и снижало их патогенность (Upregulation of Tolerogenic Pathways by the Hydrogen Sulfide ...) (Tailoring hydrogen sulfide as therapeutic target in multiple sclerosis ...). Совокупность данных на животных подтверждает: добавление H_2S извне способно **сдерживать аутоиммунное воспаление** и защищать органы от повреждений при разных патологиях.

Клинические исследования и наблюдения также поддерживают пользу H_2S-терапии. Разработаны лекарственные препараты – доноры H_2S (например, производные НПВП с высвобождением H_2S). Один из них, модифицированный напроксен (ATB-346), был испытан у пациентов с остеоартритом: он показал более выраженное обезболивание и противовоспалительный эффект, чем обычные НПВП, при меньшем повреждении желудка (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases). Это указывает, что высвобождение H_2S усиляет противовоспалительные свойства лекарств и улучшает их профиль безопасности. Другое направление – **бальнеотерапия** – уже имеет клиническое применение и статистику результатов. Как отмечалось, у пациентов с ревматическими болезнями сероводородные ванны достоверно улучшают клинические показатели и снижают воспалительные маркеры (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). В рандомизированных исследованиях по бальнеотерапии при остеоартрите коленного сустава зафиксировано значимое уменьшение боли и улучшение функции

после курса sulfur-rich ванн по сравнению с контролем (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). В мета-анализах подтверждена длительная (месяцы) персистенция эффекта снижения боли и воспаления после курсового лечения на курортах с сульфидными водами. Таким образом, и фармакологические, и немедикаментозные подходы, увеличивающие биодоступность H_2S, демонстрируют эффективность в смягчении аутоиммунного воспаления.

Вывод: На основе современных научных публикаций H_2S рассматривается как перспективный модулятор аутоиммунных реакций. Он одновременно воздействует на несколько звеньев патогенеза – чрезмерное воспаление, дисбаланс иммунных клеток и оксидативный стресс – что показали как эксперименты **in vitro/in vivo**, так и клинические наблюдения (Hydrogen Sulfide: a Novel Immunoinflammatory Regulator in Rheumatoid Arthritis - PubMed) (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?). Дополнение традиционной терапии аутоиммунных заболеваний сероводородными донорными препаратами или процедурами (например, сероводородными ваннами) способно улучшить контроль над болезнью: снизить активность воспаления, защитить органы от повреждений и улучшить качество жизни пациентов. Эти эффекты подкреплены данными исследований, что усиливает обоснование для внедрения H_2S-терапии в клиническую практику в качестве вспомогательного, а в будущем, возможно, и основного метода лечения аутоиммунной патологии.

Источники: Актуальные результаты взяты из рецензируемых обзоров и исследований в базах PubMed/PMC, включая обзоры о роли H_2S в иммунитете (Buffering Adaptive Immunity by Hydrogen Sulfide - PMC) (Hydrogen Sulfide: An Emerging Regulator of Oxidative Stress and Cellular Homeostasis—A Comprehensive One-Year Review - PMC), данные о конкретных заболеваниях (РА (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases) (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases), СКВ (Reduced Renal CSE/CBS/H2S Contributes to the Progress of Lupus Nephritis - PMC), РС (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC) (Pathophysiological Concepts in Multiple Sclerosis and the Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide - PMC)), а также сведения о бальнеотерапии и клинических испытаниях H_2S-доноров (Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?) (Hydrogen Sulfide as Potential Regulatory Gasotransmitter in Arthritic Diseases), подтверждающие эффективность сероводородной терапии.

Влияние сероводорода (H_2S) на теломеры и процессы старения

H_2S и длина теломер

Теломеры – это концевые участки хромосом, которые постепенно укорачиваются при каждом делении клетки, что считается одним из механизмов старения клеток (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC). Окислительный стресс ускоряет потерю теломерных повторов, вызывая повреждения ДНК на концах хромосом (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC). **Сероводород (H_2S)** – газовый сигнальный молекула (газотрансмиттер), который, по современным данным, способен защищать геном от повреждений. Хотя прямых исследований влияния H_2S на длину теломер немного, предполагается, что физиологические уровни H_2S могут **замедлять укорочение теломер** благодаря общей защите геномной стабильности (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC). Например, было показано, что добавление доноров H_2S к клеткам снижает повреждение ДНК от окислительного стресса (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC), а это косвенно может **сохранить длину теломер**. В одном эксперименте с эндотелиальными клетками применение различных H_2S-доноров уменьшило долю стареющих (сенесцентных) клеток, однако **не повлияло на длину теломер** в этих клетках (Mitochondria-targeted hydrogen sulfide attenuates endothelial senescence by selective induction of splicing factors HNRNPD and SRSF2 - PMC) (Mitochondria-targeted hydrogen sulfide attenuates endothelial senescence by selective induction of splicing factors HNRNPD and SRSF2 - PMC). Таким образом, H_2S сам по себе не удлиняет теломеры напрямую, но способен создать условия, при которых темп их укорочения снижается (за счёт уменьшения оксидативного повреждения и поддержания механизмов репарации ДНК) (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC).

Влияние H_2S на теломеразу и клеточное долголетие

Теломераза – фермент, восстанавливающий теломерные повторы, – обычно не активен в соматических клетках, поэтому теломеры со временем укорачиваются (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC). Стимуляция теломеразы рассматривается как способ замедлить старение клеток (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC). Исследования показывают, что H_2S способен **повышать активность теломеразы**. В культуре человеческих фибробластов было обнаружено снижение уровня эндогенного H_2S с возрастом клеточной культуры (при наступлении репликативного старения), сопровождаемое падением экспрессии каталитической субъединицы теломеразы hTERT (Replicative Senescence in Human Fibroblasts Is Delayed by Hydrogen Sulfide in a NAMPT/SIRT1 Dependent Manner | PLOS One). Добавление внешнего источника H_2S (донор NaHS) восстанавливало экспрессию hTERT и повышало активность теломеразы, задерживая наступление клеточного старения (Replicative Senescence in Human Fibroblasts Is Delayed by Hydrogen Sulfide in a NAMPT/SIRT1 Dependent Manner | PLOS One). В частности, H_2S поддерживал уровень hTERT через сигнальные пути, связанные с ферментом NAMPT и сиртуином SIRT1, что позволило клеткам совершить больше делений до вступления в сенесценцию (Replicative Senescence in Human Fibroblasts Is Delayed by Hydrogen Sulfide in a NAMPT/SIRT1 Dependent Manner | PLOS One). Иными словами, сероводород **продлевает репликативную жизнь клеток**, поддерживая теломеразу в активном состоянии (Replicative Senescence in Human Fibroblasts Is Delayed by Hydrogen Sulfide in a NAMPT/SIRT1 Dependent Manner | PLOS One). По заключению авторов, H_2S обеспечивает пороговый уровень активности теломеразы, необходимый для замедления укорочения теломер и продления жизни клеток (Replicative Senescence in Human Fibroblasts Is Delayed by Hydrogen Sulfide in a NAMPT/SIRT1 Dependent Manner | PLOS One). Эти данные согласуются с представлением о H_2S как о молекуле, способной влиять на фундаментальные механизмы клеточного долголетия.

H_2S, защита ДНК и окислительный стресс

Помимо влияния на теломеры, H_2S играет значимую роль в защите клеток от **геномной нестабильности** – еще одного ключевого фактора старения (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC). Сероводород обладает антиоксидантными свойствами и способен улучшать систему репарации ДНК. Один из механизмов – **S-сульфгидрирование (посттрансляционная модификация)** белков-мишеней. Например, H_2S модифицирует киназу MEK1, что приводит к активации фермента PARP-1, привлекающего белки XRCC1 и ДНК-лигазу III к разрывам ДНК; в результате усиливается репарация повреждений ДНК и клетки защищены от перехода в состояние сенесценции (S-sulfhydration of MEK1 leads to PARP-1 activation and DNA damage repair - PMC). Кроме того, H_2S активирует главный антиоксидантный путь **Nrf2**. Показано, что донор H_2S (NaHS) вызывает S-сульфгидрирование сенсора кислительного стресса Keap1 на остатке Cys151, в результате чего транскрипционный фактор Nrf2 высвобождается и перемещается в ядро (Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2 | Antioxidants & Redox Signaling) (Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2 | Antioxidants & Redox Signaling). Это сопровождается ростом уровня глутатиона (GSH) и экспрессии генов антиоксидантной защиты, нейтрализующих избыток свободных радикалов (Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2 | Antioxidants & Redox Signaling) (Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2 | Antioxidants & Redox Signaling). Таким образом, **H_2S снижает окислительный стресс** в клетках и предотвращает активацию стрессовых путей старения (например, чрезмерной активности p53/p21) (Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2 | Antioxidants & Redox Signaling) (Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2 | Antioxidants & Redox Signaling). В экспериментах отсутствие H_2S (нокаут гена его синтеза у мышиных клеток) вело к ускоренному старению клеток, а добавление H_2S-донора повышало выживаемость клеток и снижало маркеры старения (Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2 | Antioxidants & Redox Signaling). Более того, физиологические концентрации H_2S проявляют **цитопротекторный эффект**: сообщается, что обработка клеток H_2S-содержащей водой или митохондриально-направленным донором H_2S (AP39) уменьшают повреждение ДНК и повышают выживаемость клеток при оксидативном стрессе (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC). Совокупно эти данные указывают, что H_2S защищает клетки от генетических повреждений и окислительного старения, выступая как своеобразный **геропротектор на клеточном уровне**. (Важно отметить, что эффект H_2S зависит от дозы: как избыточно высокие, так и слишком низкие уровни H_2S могут вызывать апоптоз и способствовать старению клеток (The role of hydrogen sulfide in aging and age-related pathologies - PMC), поэтому терапевтически значимы умеренные, контролируемые дозы.)

Терапевтическое применение H_2S в анти-эйдж медицине

Учитывая описанные эффекты, исследователи рассматривают H_2S и его доноры как перспективные средства **профилактики возрастных изменений** и лечения болезней старения. В доклинических моделях медленные доноры H_2S (например, GYY4137) и другие новые соединения показали многообещающие результаты: они улучшают функции сердечно-сосудистой системы, обладают противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, а также активируют пути долговечности (включая SIRT1 и даже “ген долголетия” Klotho) (). В частности, существует интерес к использованию H_2S-доноров для борьбы с атеросклерозом и другими возраст-ассоциированными заболеваниями сердца и мозга (). В сфере дерматологии разработаны подходы к защите кожи от фотостарения с помощью H_2S. Недавнее исследование показало, что **митохондриально-адресованные доноры H_2S** (соединения AP39 и AP123) проникают в глубокие слои кожи и предохраняют клетки от повреждающего действия ультрафиолета (UVA) (New drug molecules could prevent skin aging caused by sun exposure | ScienceDaily). Эти молекулы предотвращают отключение

выработки энергии в митохондриях под действием UVA и тем самым блокируют запуск ферментов, разрушающих коллаген в коже (New drug molecules could prevent skin aging caused by sun exposure | ScienceDaily). В результате обработанные H_2S-композитами клетки кожи **не проявляют признаков фотостарения**, а у лабораторных мышей с облучением UVA наблюдалось отсутствие характерных повреждений кожи (New drug molecules could prevent skin aging caused by sun exposure | ScienceDaily). Это первый пример, когда воздействие H_2S на уровень тканей in vivo приводит к защите от старения (в данном случае – кожи) (New drug molecules could prevent skin aging caused by sun exposure | ScienceDaily). Таким образом, H_2S-содержащие препараты рассматриваются как новые кандидаты в **анти-эйдж терапии** – от кремов против старения кожи до потенциальных системных препаратов для предотвращения возрастных патологий. Хотя конкретные лекарства еще находятся на стадии разработки и испытаний, концепция использования H_2S в геронтологии приобретает всё больше обоснований.

Данные исследований: H_2S и процессы старения

Накоплено множество научных данных, подтверждающих связь между H_2S и старением. В лабораторных экспериментах на клеточных культурах добавление H_2S неоднократно приводило к **замедлению клеточного старения**. Например, в культурах человеческих фибробластов H_2S продлевал срок жизни клеток, задерживал появление морфологических признаков старения и снижал активность β-галактозидазы – маркера стареющих клеток (Replicative Senescence in Human Fibroblasts Is Delayed by Hydrogen Sulfide in a NAMPT/SIRT1 Dependent Manner | PLOS One) (Replicative Senescence in Human Fibroblasts Is Delayed by Hydrogen Sulfide in a NAMPT/SIRT1 Dependent Manner | PLOS One). В другой работе показано, что клетки, лишенные способности синтезировать H_2S, стареют быстрее, что было обратимо при добавлении доноров H_2S (Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2 | Antioxidants & Redox Signaling) (Hydrogen Sulfide Protects Against Cellular Senescence via S-Sulfhydration of Keap1 and Activation of Nrf2 | Antioxidants & Redox Signaling). **Модельные организмы** также подтверждают геропротекторные свойства сероводорода. Так, нематоды *C. elegans*, выращенные в среде с небольшим содержанием H_2S, продемонстрировали значимое увеличение продолжительности жизни – в среднем на 70% по сравнению с контрольной группой (Could Hydrogen Sulfide Hold The Key To A Long Life? | ScienceDaily) (Could Hydrogen Sulfide Hold The Key To A Long Life? | ScienceDaily). У червей с дефицитом одного из ферментов синтеза H_2S наблюдалось сокращение жизни, тогда как введение H_2S-доноров **повышало продолжительность жизни и стрессоустойчивость** этих организмов (Hydrogen Sulfide Is an Endogenous Regulator of Aging in Caenorhabditis elegans - PMC) (Hydrogen Sulfide Is an Endogenous Regulator of Aging in Caenorhabditis elegans - PMC). В целом результаты на *C. elegans* позволили сделать вывод, что эндогенный H_2S является регулятором процессов старения и стрессовой резистентности у живых организмов (Hydrogen Sulfide Is an Endogenous Regulator of Aging in Caenorhabditis elegans - PMC).

Что касается данных у млекопитающих, эксперименты на мышах указывают, что с возрастом уровень H_2S в тканях падает, и это коррелирует с развитием возрастных нарушений (The Potential Implications of Hydrogen Sulfide in Aging and ... - MDPI). В моделях преждевременного старения повышение уровня H_2S (например, путем диеты или доноров) улучшало ряд показателей здоровья и увеличивало выживаемость животных (Hepatic Hydrogen Sulfide Levels are Reduced in Mouse Model of ...). **Клинические наблюдения** также поддерживают важность H_2S: мета-анализ показал, что у людей с прогрессирующими хроническими дегенеративными заболеваниями (часто связанными со старением) концентрация H_2S в крови существенно ниже, чем у здоровых сверстников (Circulating Levels of Hydrogen Sulfide (H2S) in Patients with Age-Related Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis). Иными словами, дефицит H_2S ассоциирован с патологическим старением, тогда как оптимальный уровень H_2S – признак здорового старения. Прямые клинические испытания по продлению жизни с помощью H_2S у людей пока отсутствуют,

однако ведутся исследования по применению H_2S-доноров при отдельных возраст-зависимых патологиях (например, сердечной недостаточности, атеросклерозе, болезни Альцгеймера) () ().

Вывод: Совокупность лабораторных и начальных клинических данных свидетельствует о том, что H_2S способен воздействовать на ключевые механизмы старения – от защиты теломер и ДНК до снижения оксидативного стресса и активации защитных ферментов. Благодаря этому H_2S рассматривается как перспективная мишень для **анти-старения терапии**, хотя для окончательного подтверждения его эффективности и безопасности в геронтологии требуются дальнейшие исследования ().

Sulfatonic®