

## ОБЗОРЫ

### РОЛЬ СИГНАЛЬНОЙ РЕДОКС-СИСТЕМЫ (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> И ТИОЛОВАЯ СИСТЕМА) В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВНОЙ ТКАНИ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Е.Е. Дубинина\*, Л.В. Щедрина, Н.А. Гомзякова

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3; \*эл. почта: eedubinina@rambler.ru

Обзорная статья посвящена роли активных форм кислорода (АФК) и тиоловой системы в регуляции функциональной активности нейронов. Проанализирована их контролирующая функция в процессах синаптической пластичности и функционирования нейротрофинов, участие в таких клеточных процессах как пролиферация, апоптоз и старение клеток. Подробно рассмотрена роль отдельных компонентов тиоловой системы, их связь с H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в регуляции сигнальной редокс-системы клеток. Обобщены литературные данные, отражающие участие H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в регуляции ключевых метаболических каскадов нервной ткани. Анализ литературных и собственных данных позволил прийти к выводу о двойственной природе компонентов стресс-системы в зависимости от функционального состояния организма. Проявление их токсического действия, в первую очередь, зависит от их концентрации и химической структуры.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс; активные формы кислорода; пероксид водорода; сигнальная тиоловая редокс система; нервная ткань

**DOI:** 10.18097/PBMC1588

#### ВВЕДЕНИЕ

В процессе функционирования организма включаются общие механизмы адаптации с участием оксидативного стресса (ОС). Но эти изменения при общей целенаправленности процессов в организме могут обладать разной степенью интенсивности и в каждой ткани проявляться по-разному. Это может быть связано с чувствительностью клеток ткани к АФК, скоростью генерации и эффективностью использования АФК, в частности, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в качестве вторичного мессенджера, потенциальной возможностью антиоксидантной системы (АОС) и её своевременной мобилизацией [1–3].

Каждая ткань обладает определённой буферной ёмкостью антиоксидантной защиты (АОЗ). Она зависит от состояния АОЗ межклеточной жидкости и самих клеток, отдельных её компартментов. Некоторые ткани, в силу особенностей своей функциональной и

метаболической активности, обладают повышенной чувствительностью к состоянию ОС, что связано с высокой потенциальной мощностью пероксидантной системы (ПОС) и низкой буферной ёмкостью АОЗ. К таким тканям относятся мозг, сетчатка, лёгкие. Это объясняется, как нам представляется, той важной регуляторной функцией, которую выполняют АФК. В мозговой ткани это может быть связано с передачей сигналов возбуждения, возникновением потенциала действия и включением в работу синапсов [4, 5].

Любые изменения во внешней и внутренней средах организма сопровождаются поэтапной передачей сигналов за счёт взаимодействия первичных мессенджеров с определёнными рецепторами клеточных мембран. К ним относятся факторы роста, гормоны, цитокины, нейротрансмиттеры, нейротрофины и другие стимулы. При поступлении сигнала рецептор функционирует как транспортный передатчик информации через различные трансдукторы

*Принятые сокращения:* АФК – активные формы кислорода; АОЗ – антиоксидантная защита; АОС – антиоксидантная система; АОФ – антиоксидантные ферменты; АФА – активные формы азота; БА – болезнь Альцгеймера; БП – болезнь Паркинсона; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ГР – глутатионредуктаза; ГПО – глутатионпероксидаза; ОС – оксидативный стресс; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ПОС – прооксидантная система; ПТК – протеинтирозинкиназа; ПТКР – рецептор протеинтирозинкиназы; ПТФ – протеинтирозинфосфатаза; РКВ – протеинкиназа В; СОД – супероксиддисмутаза; AP-1 – activator protein-1; ARE – antioxidant response element; ASK – apoptosis signal-regulating kinase 1 (киназа, регулирующая сигнал к апоптозу, тип 1); CREB – cyclic AMP responsive element binding protein; GCL – glutamate cysteine ligase (глутаматцистеинлигаза); Grx – glutaredoxin (глутаредоксин); GSH – глутатион; GSK 3β – киназа гликогенсинтазы-3β; ERK1/2 – extracellular signal-regulating kinase (киназа, регулируемая внеклеточным сигналом); HIF-1α – hypoxia-inducible factor-1α (индуцируемый гипоксией фактор-1α); 4-HNE – 4-hydroxy-trans-2-nonenal; NF-κB – nuclear factor-κB; Nrf2 – nuclear factor erythroid 2-related factor 2; Prxs – peroxiredoxins; PtdIns-3 kinase – phosphoinositide 3-kinase (PI3K); PtdIns 3,4,5P<sub>3</sub> – phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate; PTEN – phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10; PDK1 – phosphoinositide-dependent kinase; Srxs – сульфоредаксыны; TrkB – receptor tyrosine kinase B (рецепторные тирозинкиназы В); Trx – thioredoxins (тиоредаксыны); TrxR – thioredoxinreductasa; UCPs – uncoupling proteins (белки-разобщители).



© 2025 Коллектив авторов. Лицензиат ИБМХ, Москва. Статья открытого доступа, распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution (CC BY-SA 4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

и усилители, которые участвуют в образовании внутриклеточных вторичных мессенджеров. В качестве вторичных мессенджеров выступают АФК, продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), циклические нуклеотиды сAMP и сGMP, Ca<sup>2+</sup>, NO, продукты распада фосфолипидов: диацилглицерол, инозит-1,4,5-трифосфат, арахидоновая кислота и др. Вторичные мессенджеры, в свою очередь, передают информацию эффекторам. Через сенсоры и эффекторы они активно включаются в сигнальную трансдукцию, влияя на ключевые звенья метаболических процессов, которые можно охарактеризовать как третичное звено передачи сигнала в клетку [2, 6].

В целом, весь этот каскад клеточных сигнальных путей взаимодействий приводит к определённому физиологическому ответу, связанному с процессами пролиферации, дифференцировки, апоптоза, клеточной адгезии, свертывания крови и др. В мозговой ткани это связано с нейрогенезом. Осуществление этих процессов осуществляется при поддержании определённого редокс-статуса клеток. Фактически редокс-система определяет разнообразие сигнальных функций, модулируя активность других сигнальных путей, тем самым участвуя в фундаментальных механизмах регуляции функциональной активности клеток [7–10].

Целью представленного обзора является попытка осветить роль пероксида водорода — вторичного мессенджера и тиоловой системы — в качестве одного из основных компонентов редокс-сигнальной системы, участвующей в регуляции окислительно-восстановительного статуса клеток в норме и при патологических состояниях головного мозга.

## 1. РОЛЬ H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ

Каждая клетка поддерживает определённый редокс-статус, обеспечивающий физиологическое значение рН во внутриклеточных компартаментах. Редокс-статус в клетке отражает отношение концентраций окисленных и восстановленных эквивалентов, которое зависит, в первую очередь, от уровня АФК и активности тиоловой системы в тканях. Winterbourn рассматривает окисление тиолов как “сердцевину” редокс-сигнализации [11].

Скоординированное обоюдное их действие является необходимым для поддержания жизнедеятельности клеток, связанной с метаболизмом белков, липидов и углеводов, активностью ферментов, факторами транскрипции и ростом клеток, апоптозом и т.д. Так, адаптация мозга к меняющимся внутренним и внешним условиям характеризуется понятием “нейропластичность”, которое на клеточном уровне проявляется в модификации роста дендритов и аксонов, синаптическим ремоделированием, синаптогенезом [12]. Известно, что процессы синаптической пластичности и функционирования нейротрофинов в качестве ростовых факторов тесно связаны с редокс-сигнальной системой и, следовательно, с АФК и тиоловой системой. Это определяется, в частности, участием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

в контроле многих клеточных процессов, включая пролиферацию, апоптоз и старение клеток мозга. С физиологическими концентрациями H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> связано изменение конформационного состояния липидно-белкового слоя мембран. А это, в свою очередь, может оказывать регулирующее действие на даунрегуляцию рецепторов [13, 14].

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> участвует в регуляции узловых звеньев редокс-сигнальных каскадов. Центральное место в этом процессе занимает регулирование посттрансляционной модификации белков и, в первую очередь, фосфорилирования/дефосфорилирования [7, 15]. Действие большинства ростовых факторов, в том числе нейротрофинов, цитокинов, гормонов связано с взаимодействием с рецепторными протеинтирозинкиназами (РТТК). Связывание лиганда индуцирует димеризацию и фосфорилирование тирозиновых остатков цитоплазматического домена и активацию тирозинкиназы. Участие H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в обратимой инактивации фосфатаз ставит её в положение, своего рода, регулятора цикла фосфорилирования/дефосфорилирования белков и фосфоинозидов. Это, в свою очередь, находит своё отражение во влиянии на функцию различных белков, включая факторы транскрипции, фосфолипазы, протеинкиназы, фосфатазы, ионные каналы (рис. 1) [6, 16–18].

Мишенью действия H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> являются протеинтирозинфосфатаза (ПТФ) и РТЕН. Показано присутствие гиперактивного цистеинового остатка в каталитическом домене тирозиновых фосфатаз, что обуславливает их инактивацию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Окислительная инактивация ПТФ сопряжена с фосфорилированием тирозина [7, 10, 19, 20]. Действие фосфатазы РТЕН направлено на дефосфорилирование вторичного липидного мессенджера PtdIns 3,4,5P<sub>3</sub> (phosphatidylinositol (3,4,5)-trisphosphate). Участие АФК в регуляции PtdIns 3-киназного сигнального каскада PI3K приводит к торможению активности фосфатазы РТЕН за счёт окисления Cys-124. Процесс фосфорилирования носит обратимый характер [6, 21, 22]. Генерируемый PtdIns 3,4,5P<sub>3</sub> является одним из главных вторичных мессенджеров PI3K-сигнальной каскадной системы, участвуя в регуляции широкого спектра клеточных процессов, в том числе генной транскрипции роста клеток и апоптозе, синаптической пластичности нейронов гиппокампа и нейронов Пуркинью, функционировании ионных каналов астроцитов. PtdIns 3,4,5P<sub>3</sub> активирует PDK1 с последующим фосфорилированием и активацией PKB и ERK1/2. Процесс реактивирования фосфатаз может осуществляться Trx [10, 23–25].

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> может участвовать в активации ряда тирозинкиназ. В частности, показано, что H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> активирует нерецепторную тирозинкиназу Sck без сопутствующего фосфорилирования рецепторов фактора роста [26, 27].

Фактически H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> осуществляет регуляцию основных сигнальных путей, которые определяют метаболическую направленность процессов выживаемости и функционирования нейронов

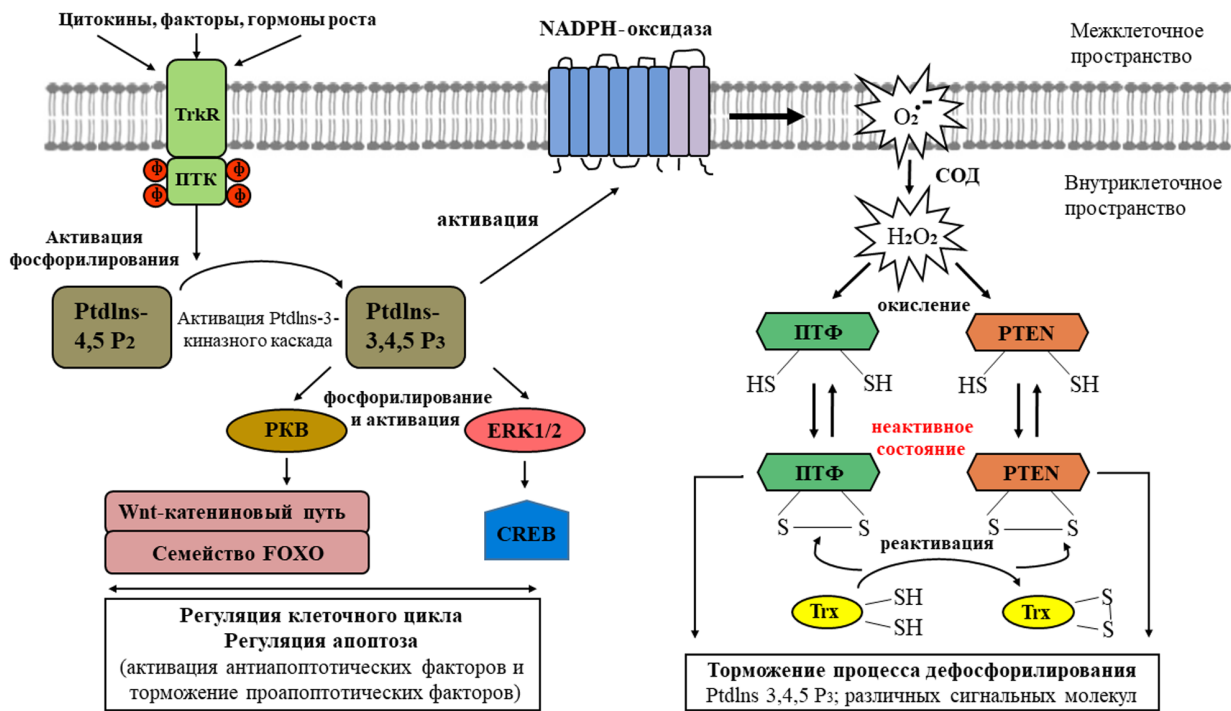


Рисунок 1. Роль H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в регуляции узловых звеньев редокс-сигнальных каскадов.

при лиганд-рецепторном взаимодействии нейротрофинов с Trk-рецепторами. Один из этих путей связан с сигнальным каскадом PI3K–Akt (протеинкиназа B, PKB). Другой путь предусматривает участие сигнального каскада ERK1/2. В регуляции этого процесса H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> участвует в качестве ингибитора фосфатаз. В активном состоянии PKB через канонический Wnt-катениновый путь и семейство FOXO1, FOXO3а, FOXO4, а ERK1/2 через транскрипционный фактор CREB участвуют в регуляции клеточного цикла [3, 28].

Запуск клеточного цикла связан с воздействием внеклеточных сигналов, которые вызывают экспрессию и активацию (деактивацию) специальных регуляторных белков. Так, активная форма ERK1/2 через фосфорилирование транскрипционного фактора CREB участвует в регуляции активности семейства факторов транскрипции E2F, влияя, тем самым, на переход клеток из фазы G1 в фазу S [28].

Параллельно PKB и ERK1/2 сигнальные системы вызывают торможение отдельных компонентов апоптоза. Так, с PI3K системой связано модулирование апоптоза за счёт снижения экспрессии проапоптотического фактора Vim, инактивации проапоптотического фактора Bad за счёт фосфорилирования в области Ser-136 [29, 30].

PKB также стимулирует активность или экспрессию антиапоптотических белков, включая BCL2. Это способствует поддержанию сбалансированного соотношения процессов пролиферации и апоптоза, что является одним из основополагающих факторов поддержания нейрогенеза и синаптической пластичности нервной ткани.

Всё это приводит к увеличению количества нейронов, их перераспределению в нейрональных сетях и включению определённых синапсов

при поступлении соответствующих сигналов. Фактически нейрональные стволовые клетки за счёт нейрогенеза восстанавливают состав нервных клеток, интегрирующих в нейрональную сеть. Центральным и первичным звеном трансформации нейрональных стволовых клеток является пролиферация. За счёт апоптоза осуществляется отбор наиболее жизнеспособных пронеуронов и формирование пула зрелых интегрированных нейронов [31].

Таким образом, в норме в зависимости от потребностей организма, обусловленных влиянием различных сигнальных факторов внешней и внутренней среды организма, степени толерантности, поддерживается динамическое равновесие между процессами пролиферации клеток и апоптозом. Такое равновесие возможно за счёт сохранения подвижности и взаимосвязи внутри самих трансдукционных сигнальных каскадов. Примером этого являются исследования, касающиеся роли киназы гликогенсинтазы (GSK3) в регуляции активности ряда GSK3-ингибируемых ферментов. Известно, что Akt может не только ингибировать GSK3, но и сама GSK3 может регулировать Akt, когда он находится в комплексе с белком β-аррестином. В этом процессе задействована ПТФ. Активация дофаминергического рецептора индуцирует ассоциацию β-аррестина, Akt, GSK3, протеинфосфатазы 2A (PP2A). Это ускоряет PP2A-опосредованное дефосфорилирование Akt и GSK3, приводящее к ингибированию Akt и активации GSK3, что, в свою очередь, приводит к торможению PI3K-сигнальной системы клеток [32].

В настоящее время известно, что АФК могут непосредственно участвовать в процессах возбуждения. Известно, что активация NMDA-рецепторов

на постсинаптической мембране глутаматергического синапса сопряжена с формированием возбуждающего потенциала в результате открытия каналов, проницаемых для ионов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  [33]. Эта активация ионотропных рецепторов сопровождается внутриклеточной генерацией АФК, которые влияют на конформацию и активность рецепторных белков.

Модификация NMDA-рецепторов под действием АФК в литературе рассматривается как пример редокс-регуляции ионотропных рецепторов. Согласно этим представлениям, баланс между АОС и ПОС в нейронах влияет на формирование так называемой долгосрочной памяти и процессы обучения [34]. В настоящее время считают, что генерация АФК, в том числе и  $\text{H}_2\text{O}_2$ , может быть индуцирована только активацией ионотропных, но не метаболитических глутамат-рецепторов [34, 35]. Регуляция нейротрансмиссии  $\text{H}_2\text{O}_2$  имеет большое физиологическое значение, так как с нарушением сбалансированности уровня  $\text{H}_2\text{O}_2$  связывают патологические изменения при шизофрении, болезни Паркинсона (БП) [36, 37].

Таким образом, взаимодействие структурно не связанных между собой различных классов глутаматных рецепторов (метаболитических и ионотропных) является определяющим в понятии «синаптическая пластичность». Механизм этих взаимоотношений, возможно, связан с действием  $\text{H}_2\text{O}_2$  в качестве вторичного мессенджера, что приводит к изменению мембранного потенциала нейрона [38].

В настоящее время известно, что оксиданты и антиоксиданты могут непосредственно модулировать редокс-статус цистеиновых остатков факторов транскрипции, что играет большую роль в процессе их связывания с ДНК. Действие  $\text{H}_2\text{O}_2$  в клетках связывают с активацией факторов транскрипции AP-1 и NF- $\kappa$ B [3, 38].

Ядерные факторы NF- $\kappa$ B, AP-1 играют важную роль в регуляции иммунных и воспалительных генов, в регуляции апоптоза и клеточной пролиферации. Следует отметить, что инактивация AP-1 и NF- $\kappa$ B происходит при более высоком уровне АФК, по сравнению с процессами их активации. По всей вероятности, начиная с определённого порогового уровня АФК, мобилизация защитных сил клеток ослабевает и ингибирование факторов транскрипции, и, в частности NF- $\kappa$ B, вероятно, идёт быстрее, чем его активация. АФК вызывают окисление SH-групп и ингибирование конститутивных факторов транскрипции NF-1, Sp1, USF и MyoD, что сопровождается подавлением экспрессии ряда генов [39, 40].

## 2. СИГНАЛЬНАЯ ТИОЛОВАЯ РЕДОКС-СИСТЕМА В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК

Тиолы — это первичные ловушки на пути окисления. В силу обратимости этого процесса они выполняют регуляторную функцию. Это касается регуляции активности факторов транскрипции,

процессов пролиферации и дифференцировки, апоптоза. Так, тиоловые соединения, проявляющие анти- и прооксидантную активность, могут регулировать общие сигнальные трансдукционные пути или дифференциально модулировать рост клеток в зависимости от их редокс-статуса [7, 8].

Буферная ёмкость системы зависит от соотношения восстановительных и окислительных элементов всех тиол/дисульфидных пар [8, 11, 41]. В регуляцию редокс-системы наряду с тиоловой, которая занимает центральное место в редокс-системе, активно включаются АФК и АФА. Ключевой функцией АФК и АФА является поддержание редокс-статуса клеток на уровне, обеспечивающем поэтапную трансформацию сигнала на основные узловые сигнальные пути третичного звена передачи информации.

Тиоловая система включает глутатионовую и тиоредоксиновую системы, глутаредоксины и пероксиредоксины. В настоящее время известны только две системы — глутатионовая и тиоредоксиновая, которые активно участвуют в процессах окисления/восстановления тиоловых группировок с использованием тиол-дисульфид-оксидоредуктаз.

В норме для клеток характерен высокий восстановительный потенциал, в поддержании которого активную роль выполняет GSH. Известно, что в цитоплазме концентрация GSH колеблется в пределах 1–10 мМ, то есть 99% GSH представлено восстановленной формой [42]. Фактически по соотношению 2GSH/GSSG определяют редокс-баланс клетки. Тот же алгоритм можно отнести к окисленной и восстановленной форме Trx. Восстановленные формы GSH и Trx используются в многочисленных восстановительных процессах, связанных с метаболизмом  $\text{H}_2\text{O}_2$  [42, 43]. Глутатионовая система представлена окисленной и восстановленной формами GSH, ферментами глутатионредуктазой (ГР) и глутатионпероксидазой (ГПО). В нейронах концентрация цитозольного GSH почти на 50% ниже по сравнению с другими клетками (около 5 мМ в нейронах и 10–11 мМ в гепатоцитах). Низкое содержание GSH связывают со снижением синтеза ключевого фермента глутаматцистеинлигазы (GCL), что, возможно, обусловлено низкой активностью и минимальным количеством редокс-чувствительного транскрипционного фактора Nrf-2 [5, 42, 44, 45]. Именно синтез GCL является одним из определяющих факторов жизнедеятельности нейронов [46].

На культуре нервных клеток гиппокампа показано, что металлы переменной валентности (железо, медь) способствуют снижению GSH в нервных клетках и последующей их гибели [47]. При этом медь вызывает более выраженное снижение уровня GSH по сравнению с железом, что авторы объясняют более интенсивным ингибированием активности GCL. В свою очередь, истощение GSH приводит к увеличению продукции АФК, в первую очередь, за счёт митохондрий, нарушения метаболизма  $\text{Ca}^{2+}$  и активации липооксигеназы [47]. Со снижением уровня GSH в нервной системе связывают нарушение когнитивной функции в процессе старения организма

и при заболеваниях ЦНС. Так, низкий уровень GSH в гиппокампе и префронтальной коре выявлен у больных с нарушением когнитивных функций и болезни Альцгеймера (БА) [48, 49]. Параллельно со снижением GSH в срезах гиппокампа головного мозга мышей при окислительном повреждении наблюдается разрушение нейрональных дендритов и нарушение поведенческих реакций, проявляющихся когнитивными расстройствами [48]. Таким образом, при ОС снижение GSH является ранним биохимическим индикатором нейрональной дегенерации мозга при старении и развитии нейродегенеративных заболеваний.

Следует отметить, что при определённых условиях внеклеточный GSH может проявлять проокислительное действие. Под влиянием мембранной  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы происходит расщепление внеклеточного GSH с образованием глутамата и цистеинил-глицина. Критическую роль в проявлении проокислительного действия GSH играет тиолзависимый процесс восстановления металлов переменной валентности, в частности, железа, связанный с генерацией реактивного тиолцистеинил-глицина (тиильный радикал). Тиильный радикал обладает высокой реакционной способностью, участвуя в восстановлении металлов переменной валентности. Последние подвергаются окислению с образованием, в частности, супероксидного анион-радикала и  $H_2O_2$ . Таким образом, GSH, выступая в качестве мощного антиоксиданта, при определённых условиях может проявлять проокислительные свойства [50].

GSH и  $H_2O_2$  могут индуцировать процесс глутатионирования/деглутатионирования разных белков, который носит обратимый характер. Глутатионирование связано с образованием дисульфида PSSG между GSH и Cys-белка, деглутатионирование — с распадом этого комплекса. Концепция глутатионирования/деглутатионирования рассматривается как один из главных механизмов сигнальной трансдукции, так как затрагивает большую группу белков. Этот процесс является обратимым не только за счёт вовлечения специфических реактивных цистеиновых остатков, но также и за счёт энзиматического восстановления при участии глутаредоксинов (Grx), тиоредоксинов (Trx) и пероксиредоксинов [51, 52]. В процессе глутатионирования участвуют Grx 1 и 2, глутатион-S-трансферазы и, в меньшей степени, Trx. Центральная роль в этом процессе принадлежит Grx, которые катализируют деглутатионирование более эффективно, чем другие тиотрансферазы.

В настоящее время выявлено целое семейство Grx, представители которого через участие в процессе глутатионирования осуществляют глутатион-зависимую редокс регуляцию клеток, что находит своё проявление при различных физиологических и патологических состояниях [53–56].

Считают, что уникальной особенностью Grx является их способность осуществлять глутатион-зависимую редокс-регуляцию через процессы глутатионирования: конъюгацию GSH с субстратом и их обратимую реакцию деглутатионирования [52, 53].

Процесс глутатионирования в настоящее время рассматривают как один из основных механизмов окислительной сигнальной трансдукции. Grx является, своего рода, стержнем в поддержании баланса между глутатионированием/деглутатионированием, что особенно важно для нервной ткани, учитывая её низкий уровень GSH. Grx через регуляцию глутатионирования/деглутатионирования цистеинового остатка Cys-215 активного центра ПТФ регулирует и контролирует фосфорилирование тирозиновых остатков [53, 57].

Глутатионирование/деглутатионирование играет ключевую роль в контроле АФК-индуцированной утечки протонов при участии митохондриальных белков-разобщителей (UCP-2 и -3, но не UCP-1). Эти белки играют важную роль в снижении образования АФК в электротранспортной системе митохондрий. Все три изоформы этих белков содержат остатки цистеина. UCP-2 и -3 рассматривают как “первую линию защиты” против продукции АФК в митохондриях. Незначительное повышение генерации АФК может стимулировать деглутатионирование, что является, своего рода, “толчком” к снижению продукции АФК. Проведённые исследования показали, что митохондриальная продукция АФК в норме носит циклический характер с периодичностью 20 с [58]. Исследуемые белки в зависимости от периодичности генерации АФК находятся то в активном, то в неактивном состоянии. При высоком пролонгированном уровне АФК UCP-2, -3 дезактивируются за счёт деглутатионирования [58, 59]. Следует отметить, что этот процесс не индуцируется ОС, но скорее рассматривается, подобно фосфорилированию, как высокоорганизованная система регуляции белков, так как носит обратимый характер.

Исследования последних лет показали, что процессы глутатионирования/деглутатионирования, также как и процессы фосфорилирования/дефосфорилирования, вовлекаются в регуляцию различных сигнальных путей, контролируя соответственно пролиферацию и апоптоз клеток в норме и при патологии. Нарушение соотношения глутатионирования/деглутатионирования выявлено при злокачественных образованиях, иммунодефицитных состояниях, нейродегенеративных заболеваниях, фиброзе лёгких и др. [60–62].

При анализе участия компонентов тиоловой системы в регуляции редокс-системы клеток особое место уделяют самим цистеиновым остаткам белков, которые могут служить ключевыми мишенями окислительно-восстановительных воздействий [8, 59].

Так, S-глутатионирование остатков цистеина каталитического центра прокаспаз-9 и каспаз-3 является значимым посттрансляционным редокс-механизмом обратимого процесса активации/инактивации ферментов апоптоза. Таким образом, редокс пара GSH/GSSG, функционирующая часто в комплексе с тиоредоксин-системой, представляет клеточную редокс-систему, играющую важную роль в редокс-регуляции апоптоза [63, 64]. В настоящее время уделяют большое внимание ряду

семейств Тгх-подобных оксидоредуктаз, к которым относят тиоредоксины, пероксиредоксины, ГПО и глутатион-S-трансферазы. Несмотря на большие различия в аминокислотном составе для всех этих семейств характерна трёхмерная структура — общий тиоредоксиновый фолд [65].

Тгх совместно с тиоредоксинредуктазой (ТгхR) и NADPH также функционирует в качестве редокс-буфера. Как и глутатионовая система, тиоредоксиновая регулирует редокс статус многих белков, участвуя в регуляции активности сигнальных белков. Особенностью ТгхR является то, что она содержит селеноцистеин в области С-терминального активного участка. В N-терминальной области находится FAD. Фермент катализирует транспорт электронов от NADPH к FAD, а потом на активную область С-конца.

Тгх регулирует апоптоз за счёт ингибирования ASK1 или за счёт регуляции денитрозилированных форм митохондриальных каспаз. Другой функцией Тгх является регуляция активности пероксиредоксинов (Prxs) — низкомолекулярных антиоксидантных белков, которые участвуют в метаболизме  $H_2O_2$  [59, 66].

Следует отметить, что в отличие от GSH концентрация Тгх в клетках значительно ниже, хотя он выполняет ключевую роль в реакциях с белками основных сигнальных систем в третичной системе передачи сигнала, особенно это касается регуляции активности факторов транскрипции. Тгх участвует в редокс-регуляции большой группы белков, которые включают белок AP-1, фактор транскрипции NF-κB, транскрипционный фактор, регулирующий клеточный цикл, эффектор апоптоза p53, глюкокортикоидные и эстрогенные рецепторы и гипоксия-индуцибельный фактор HIF-1α. Тгх является редокс-регулируемым белком, обладающим антиоксидантной активностью. Тгх рассматривают в качестве одного из индикаторов ОС, так как при патологии он активно поступает из клеток в плазму крови. Особенно это важно при поражениях мозговой ткани (инсульты, БА, БП, рассеянный склероз и т.д.) [67].

Семейство Prxs — это широко распространённые антиоксидантные белки, присутствующие в цитозоле, митохондриях и других компартментах клетки, члены которого отличаются числом цистеинов (1 или 2) в активном центре и особенностями ферментативной реакции [6, 65, 68–70].

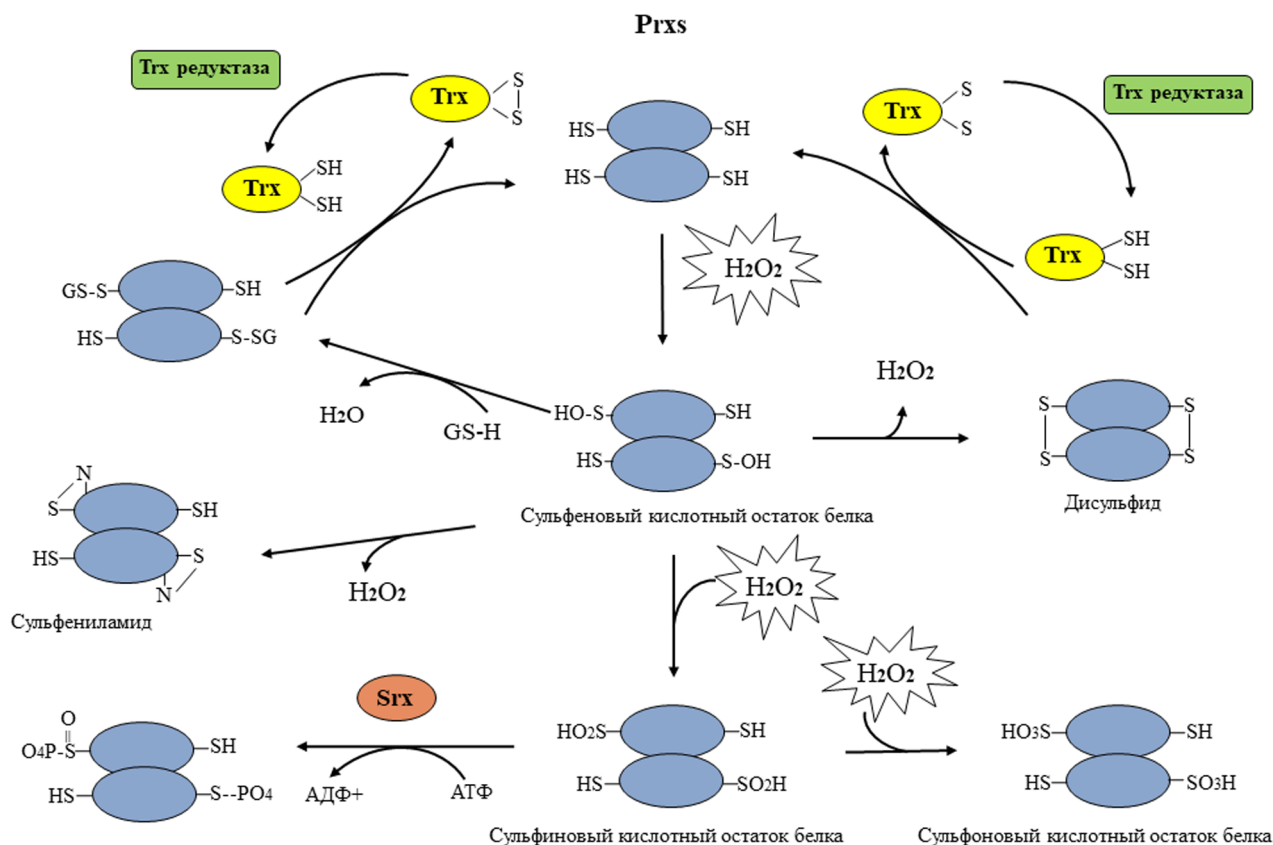
У млекопитающих 4 типичных (содержащих 2-Cys) Prxs (Prxs 1, 2, 3 и 4), участвующих в детоксикации гидропероксидов и регуляции  $H_2O_2$ -опосредованной внутриклеточной сигнализации, рассматривали как слабые ловушки  $H_2O_2$ ; однако последние исследования показали, что их действие может быть сопоставимо с действием каталазы и ГПО [71]. Следует отметить их способность взаимодействовать с многочисленными регуляторными тиол-содержащими белками. Это является одним из определяющих факторов их участия во многих клеточных процессах. В настоящее время считают, что Prxs являются главным регулятором уровня  $H_2O_2$  в тканях [65, 72].

В нейронах в регуляции метаболизма  $H_2O_2$  большая роль принадлежит Prdx-Trdx системе [5, 73]. Prxs обычно действуют в качестве антиоксидантов или регуляторов сигнальных систем клетки, устраняя пероксиды. Предполагают, что Prxs функционируют по принципу шлюзов (floodgate). Prxs активно разрушают низкие концентрации  $H_2O_2$  за счёт своей пероксидазной активности, но при высоком уровне  $H_2O_2$  наблюдается их инактивация (рис. 2) [11, 74].

В восстановленном состоянии цистеин Prxs подвергается атаке  $H_2O_2$  с образованием сульфеновой кислоты. Судьба –SOH может быть разной в зависимости от концентрации АФК, состояния белков-ловушек и их функциональной значимости. Возникшие их конформационные изменения способствуют дальнейшей атаке цистеина с образованием дисульфидных связей внутри субъединиц Prxs. Prx-дисульфид превращается в восстановленную форму за счёт Тгх, который регенерируется Тгх-R. –SOH может внутримолекулярно взаимодействовать с азотом ближайшего серинового остатка с образованием циклического сульфениламида, что наблюдается при окислении протеинтирозинфосфатаз. Остаток сульфениловой кислоты может взаимодействовать с GSH с образованием –SSG соединения [8, 72].

У эукариотических Prxs С-терминальный домен стабилизирует область –SOH, что способствует дальнейшему окислению с образованием сульфеновой кислоты Cys-SO<sub>2</sub>H. Этот процесс рассматривают как гипероксидацию за счёт  $H_2O_2$ , а образование –SO<sub>2</sub>H — как необратимую реакцию окисления цистеина. Однако сульфореоксины (Srxs), идентифицированные как цистеинсульфинилредуктазы, могут восстанавливать –SO<sub>2</sub>H Prxs структуру, и соответственно, его функциональную активность [75]. Следует отметить, что процесс суперокисления не является привилегией только для Prxs. Он характерен также для реактивных цистеиновых остатков других белков [75]. Обобщая структурные и каталитические свойства Prxs, следует отметить, что действия Prx приобретают характер каталитического цикла. В зависимости от стадии окисления по ходу этих реакций наблюдаются изменения конформационного статуса белка [73, 76, 77].

При анализе тиоловой системы, участвующей в регуляции клеточного редокс-гомеостаза, следует учитывать локализацию её изоформ в компартментах клетки. Так, ГПО1 вовлекается в восстановление  $H_2O_2$  в митохондриальном матриксе, а ГПО4 проявляет действие в цитозоле и митохондриях, защищая клетку от ПОЛ. Истощение митохондриального GSH как в нейронах, так и астроцитах сопровождается увеличением  $H_2O_2$ , потерей митохондриального мембранного потенциала и гибелью клеток путём нейродегенерации. Тгх1, локализованный в цитозоле, во время ОС перемещается к ядру [78]. Однако цитозольный и ядерный Тгх1 регулируются независимо друг от друга. Тгх2 локализован в основном в митохондриях и принимает участие в митохондриальном редокс-гомеостазе. Регуляция митохондриального Тгх2 отличается от цитозольного и ядерного Тгх1 [78, 79].



**Рисунок 2.** Участие PRDX-TRDX системы в регуляции метаболизма  $H_2O_2$ . Объяснения приведены в тексте.

Следует отметить, что восстановленный и окисленный Trx (Trx-SH/Trx-SS), так же, как и GSH/GSSG, контролируя редокс-систему, проявляют различия в своих действиях независимо друг от друга. Оценка значимости этих различий в настоящее время ещё до конца не определена и, по мнению некоторых исследователей, полученные данные следует рассматривать в качестве общей парадигмы в оценке редокс-контроля клетки при пролиферации, дифференцировке и апоптозе [43, 78–80]. Prx3 и Prx5 являются двумя изоформами, которые активно участвуют в разрушении не только  $H_2O_2$ , но и органических гидропероксидов и пероксинитрита. Действие Prx в митохондриях значительно более выражено по сравнению с GSH/ГПО.

Обнаружено значительное снижение экспрессии Prx3 при БА [8, 80, 81]. Показано, что Prxs действуют как общие чувствительные трансдукторы  $H_2O_2$ -зависимых окисленных эквивалентов в редокс-сигнализации. Prx1 ускоряет окисление ASK1 за счёт транзитного образования Prx1-ASK1 дисульфида [69, 82]. Prx может участвовать в окислении транскрипционного фактора STAT3, который превращается в окисленные димеры и тетрамеры с ослабленной активностью [65, 83–85].

Анализируя влияние  $H_2O_2$  на состояние редокс-баланса, следует отметить, что большинство тиоловых групп цистеиновых остатков белков характеризуются высоким значением  $pK_a$  (около 8,5), что делает их резистентными к окислению  $H_2O_2$ .

Однако некоторые цистеиновые остатки расположены вблизи положительно заряженных аминокислот и тогда  $pK_a$  колеблется в пределах 4–5. В этих условиях дисульфидная группировка существует в виде тиолатного аниона  $Cys-S^-$ , который очень чувствителен к окислению. Считают, что тиолатный анион более склонен к окислению за счёт действия АФК, чем восстановленные тиолы [41, 86, 87]. В результате этих реакций происходит образование таких продуктов окисления, как сульфеновая (SOH), сульфеновая ( $SO_2H$ ) и сульфоновая ( $SO_3H$ ) кислоты, наружные или внутренние (интер или интра) белковые дисульфиды. В присутствии окислителей тиолы белков могут образовывать смешанную форму дисульфидов с восстановленным GSH. Как результат этих реакций GSH может образовывать реактивные промежуточные продукты, включая глутатион сульфеновую кислоту (GSOH), дисульфид глутатиона (GSSG) и глутатиол радикалы. Все они могут реагировать с другим GSH или тиолами белков, образуя смешанные дисульфиды [86].

Чувствительность к окислительной модификации может зависеть от реактивности отдельных окислителей, влияющих на структуру белка и, в первую очередь, на соседние аминокислотные остатки или расположение ионов металла. Дополнительно цистеиновые остатки могут быть модифицированы через альтернативные (т.н. "redox-base") модификации (SNO, SOH, SSC, S-S), которые могут оказывать дифференциальный эффект на разные функции белков. Фактически цистеин

рассматривают как своего рода переключатель (регулятор — switch) процессинга различных сигналов в клетке [88–90].

Многочисленные исследования модификации Cys и редокс-регуляции дают основание считать, что редокс-чувствительные регуляторные цистеиновые остатки белков играют критическую роль в клеточной сигнализации и контроле как часть редокс-сетевой структуры. Они могут вовлекаться в многочисленные сигнальные пути через прямое или опосредованное взаимодействие с различными белковыми ловушками, контролируемые GSH и Tx редокс-системами [8, 57, 59].

Хотя основную роль в редокс-регуляции помимо тиоловой системы играют сульфгидрильные группы белков, нельзя исключать влияние других аминокислотных остатков этих белков, которые в условиях повышенной генерации АФК при передаче информации также могут быть подвержены окислению. Особенно это касается структурных белков, участвующих в построении клеточных мембран и образовании активных лиганд-рецепторных комплексов [42, 90].

### 3. СОСТОЯНИЕ РЕДОКС-СИСТЕМЫ (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> И ТИОЛОВАЯ СИСТЕМА) ПРИ ПРОЦЕССАХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАЦИИ

Известно, что клетки имеют сбалансированную защитную систему, позволяющую сохранить способность к выживанию организма в различных меняющихся условиях существования. Процессы синаптической пластичности и функционирования нейротрофинов в качестве ростовых факторов тесно связаны с редокс-сигнальной системой и, следовательно, с АФК и тиоловой системой. Это определяется, в частности, участием H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в контроле многих клеточных процессов, включая пролиферацию, апоптоз и старение клеток мозга.

В норме при не резко выраженных стрессорных воздействиях защитные адаптационные системы организма обеспечивают поддержание жизнедеятельности клеток и в дальнейшем развитие толерантности. При выраженном стрессе, сопровождающем любой патологический процесс, возможна остановка роста клеток с последующим адекватным восстановлением повреждения. Если торможение процессов пролиферации носит постоянный характер, клетка входит в стадию старения. Всё это, в конечном счёте, приводит клетку к гибели, которая может проявляться либо в более медленном высокорегулируемом процессе программированной клеточной гибели (апоптоз), либо в катастрофически быстро развивающемся некрозе. В нервной ткани это связано с инициацией и прогрессированием процессов нейродегенерации на фоне ОС и развитием нейродегенеративных заболеваний (БА, БП, сосудистая деменция, депрессивное состояние, когнитивных нарушениях на фоне дистрофического синдрома и др.) [5, 91–94].

При процессах нейродегенерации, протекающих на фоне ОС, нарушается тонко организованная система поддержания АФК на физиологическом уровне и, в первую очередь, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, как одного из вторичных мессенджеров поэтапной передачи любых сигналов в клетку. Это проявляется в интенсивной генерации АФК, окислительной деструкцией липидов, белков, углеводов и нарушении функционирования ферментативной и неферментативной АОЗ, тиолового статуса. Степень выраженности этих изменений зависит от интенсивности и длительности патологических воздействий [93–95].

Проведённые нами ранее исследования у больных БА на разных стадиях заболевания позволили выявить у них не только повышение степени окисления липидов и белков, но и нарушение сбалансированности ферментативной системы, что способствует дополнительной генерации H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, нарушение соотношения компонентов тиоловой системы [96, 97].

Интенсивная генерация АФК в нервной ткани в процессе нейродегенерации связана с нарушениями системы тканевого дыхания митохондрий, метаболизма арахидоновой кислоты, катехоламинов и ксантиноксидазы, с воспалительной реакцией в микроглии [3]. Так, пероксидация мембранных фосфолипидов приводит к образованию гидропероксидов, которые могут не только инактивировать белки, но и изменять физические свойства мембраны. Считают, что интенсивный распад фосфолипидов клеточных мембран является ранним признаком развивающейся нейродегенерации [98].

Нами в плазме крови больных на начальных стадиях БА было выявлено снижение концентрации арахидоновой кислоты, входящей в группу омега-6 кислот. Возможно, это связано с запуском “неконтролируемого каскада” арахидоновой кислоты с последующим её резким истощением, нарушением структуры самой клеточной мембраны. Это имеет большое значение для нервной ткани с высоким уровнем ПНЖК [99].

Таким образом, при процессах нейродегенерации, протекающих на фоне ОС, нарушается тонко организованная система поддержания состояния редокс-статуса на физиологическом уровне, что приводит к глубоким нарушениям структуры нервной ткани.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Центральная роль в функционировании редокс-статуса клеток принадлежит тиоловой системе и тесно связанными с ней АФК и, в первую очередь, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. В норме поддерживается динамическое равновесие между тиоловой системой и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Это обеспечивается за счёт поддержания физиологического уровня отдельных компонентов тиоловой системы, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и слаженности их взаимодействия на всех этапах передачи информации. Именно это является одним из определяющих факторов функционирования H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

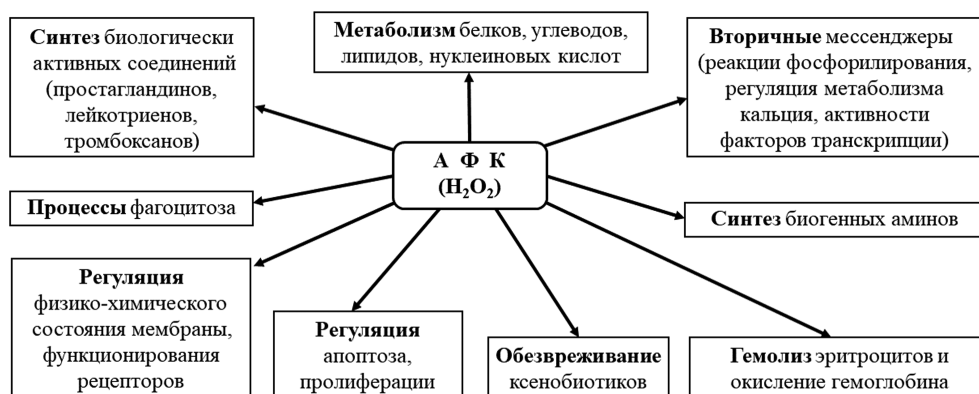


Рисунок 3. Влияние пероксида водорода на функциональную активность клеток.

в качестве вторичного мессенджера, участие в регуляции фосфорилирования/дефосфорилирования, глутатионирования/деглутатионирования, активности факторов транскрипции, гидролиза фосфолипидов и др. Соответственно, это приводит к активации основных звеньев клеточного цикла и активации процессов пролиферации, включению апоптоза и установлению динамического равновесия между пролиферацией и апоптозом (рис. 3).

Длительное стрессорное воздействие и развитие патологических состояний сопровождается нарушением функционирования эволюционно сформировавшихся процессов. Соединения, которые занимали одно из ключевых позиций в поэтапной передаче информации начинают проявлять токсическое действие. К ним, в частности, относят компоненты ПОС,  $H_2O_2$ , 4-HNE. При определённых условиях их токсическое действие может усугубляться за счёт отдельных компонентов АОС, таких как СОД, GSH и др., проявляя прооксидантную активность. При определённых условиях GSH может являться источником высокорективного тиольного радикала [88, 100, 101].

Таким образом, при патологических состояниях организма, ряд химических соединений, играющих ключевую роль в метаболических процессах, могут проявлять токсическое действие на уровне первичных, вторичных мессенджеров и третичного звена передачи информации и, соответственно приводить, в первую очередь к нарушению соотношения пролиферации и апоптоза с преобладанием последнего.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследование выполнено в рамках государственного задания НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева 2024–2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sies H., Jones D.P. (2020) Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **21**(7), 363–383. DOI: 10.1038/s41580-020-0230-3
2. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э. (2018) Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть I. Успехи физиологических наук, **49**(1), 28–49. [Dubinina E.E., Shchedrina L.V., Mazo G.E. (2018) The basic biochemical aspects of the pathogenesis of depression. Part I. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, **49**(1), 28–49.]
3. Дубинина Е.Е. (2006) Продукты метаболизма кислорода и функциональной активности клеток (Жизнь и смерть. Созидание и разрушение). Мед. пресса, СПб, 397 с. [Dubinina E.E. (2006) Oxygen Metabolism Products and Functional Activity of Cells (Life and Death. Creation and Destruction). St. Petersburg: Med. Pressa, 397 p.]
4. Averill-Bates D. (2024) Reactive oxygen species and cell signaling. *Review. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, **1871**(2), 119573. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2023.119573
5. Cogley J.N., Fiorello M.L., Bailey D.M. (2018) 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.*, **15**, 490–503. DOI: 10.1016/j.redox.2018.01.008
6. Sies H., Belousov V.V., Chandel N.S., Davies M.J., Jones D.P., Mann G.E., Murphy M.P., Yamamoto M., Winterbourn C. (2022) Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **23**(7), 499–515. DOI: 10.1038/s41580-022-00456-z
7. Winterbourn C.C. (2020) Hydrogen peroxide reactivity and specificity in thiol-based cell signalling. *Biochem. Soc. Trans.*, **48**(3), 745–754. DOI: 10.1042/BST20190049
8. Ulrich K., Jakob U. (2019) The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radic. Biol. Med.*, **140**, 14–27. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.035
9. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. (2008) Редокс-гомеостаз клеток. Успехи физиологических наук, **39**(3), 29–44. [Martynovich G.G., Cherenkevich S.N. (2008) Redox homeostasis of cells. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, **39**(3), 29–44.]
10. Janssen-Heininger Y.M., Mossman B.T., Heintz N.H., Forman H.J., Kalyanaraman B., Finkel T., Stamler J.S., Rhee S.G., van der Vliet A. (2008) Redox-based regulation of signal transduction: principles, pitfalls, and promises. *Free Radic. Biol. Med.*, **45**(1), 1–17. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.011

11. *Winterbourn C.C.* (2018) Biological production, detection, and fate of hydrogen peroxide. *Antioxid. Redox Signal.*, **29**(6), 541–551. DOI: 10.1089/ars.2017.7425
12. *Fossati P., Radtchenko A., Boyer P.* (2004) Neuroplasticity: from MRI to depressive symptoms. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, **14**(suppl 5), S503–S510.
13. *Ravid T., Sweeney C., Geet P., Carraway K.L. 3rd, Goldkorn T.* (2002) Epidermal growth factor receptor activation under oxidative stress fails to promote c-Cbl mediated down-regulation. *J. Biol. Chem.*, **277**(34), 31214–31219. DOI: 10.1074/jbc.M204677200
14. *Waterman H., Yarden Y.* (2001) Molecular mechanisms underlying endocytosis and sorting of ErbB receptor tyrosine kinases. *FEBS Lett.*, **490**(3), 142–152. DOI: 10.1016/s0014-5793(01)02117-2
15. *Barrett W.C., Degnore J.P., Keng Y.F., Zhang Z.Y., Yim M.B., Chock P.B.* (1999) Roles of superoxide radical anion in signal transduction mediated by reversible regulation of protein-tyrosine phosphatase 1B. *J. Biol. Chem.*, **274**(49), 34543–34546. DOI: 10.1074/jbc.274.49.34543
16. *Rhee S.G., Kang S.W., Jeong W., Chang T.-S., Yang K.-S., Woo H.A.* (2005) Intracellular messenger function of hydrogen peroxide and its regulation by peroxiredoxins. *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **17**(2), 183–189. DOI: 10.1016/j.ceb.2005.02.004
17. *Thannickal V.J., Fanburg B.L.* (2000) Reactive oxygen species in cell signaling. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **279**(6), 1005–1028. DOI: 10.1152/ajplung.2000.279.6.L1005
18. *Martindale J.L., Holbrook N.J.* (2002) Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *J. Cell. Physiol.*, **192**(1), 1–15. DOI: 10.1002/jcp.10119
19. *Tanner J.J., Parsons Z.D., Cummings A.H., Zhou H., Gates K.S.* (2011) Redox regulation of protein tyrosine phosphatases: structural and chemical aspects. *Antioxid Redox Signal.*, **15**(1), 77–97. DOI: 10.1089/ars.2010.3611
20. *Tonks N.K.* (2005) Redox redux: revisiting PTPs and the control of cell signaling. *Cell*, **121**(5), 667–670. DOI: 10.1016/j.cell.2005.05.016
21. *Lee S.-R., Yang K.-S., Kwon J., Lee C., Jeong W., Rhee S.G.* (2002) Reversible inactivation of the tumor suppressor PTEN by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *J. Biol. Chem.*, **277**(23), 20336–20342. DOI: 10.1074/jbc.M111899200
22. *Leslie N.R., Bennett D., Lindsay Y.E., Stewart H., Gray A., Downes C.P.* (2003) Redox regulation of PI 3-kinase signalling via inactivation of PTEN. *EMBO J.*, **22**(20), 5501–5510. DOI: 10.1093/emboj/cdg513
23. *Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Мазо Г.Э.* (2021) Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть II. Успехи физиологических наук, **52**(1), 31–48. [Dubinina E.E., Shchedrina L.V., Mazo G.E. (2021) The main biochemical aspects of the pathogenesis of depression, Part II. *Uspekhi Fiziologicheskikh Nauk*, **52**(1), 31–48.] DOI: 10.31857/S0301179821010033
24. *di Paolo G., de Camilli P.* (2006) Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature*, **443**(7112), 651–657. DOI: 10.1038/nature05185
25. *Hawkins P.T., Anderson K.E., Davidson K., Stephens L.R.* (2006) Signalling through class I PI3Ks in mammalian cells. *Biochem. Soc. Trans.*, **34**(Pt 5), 647–662. DOI: 10.1042/BST0340647
26. *Ткачук В.А., Тюрин-Кузьмин П.А., Белоусов В.В., Воротников А.В.* (2012) Пероксид водорода как новый вторичный посредник. Биологические мембраны, **29**(1–2), 21–37. [Tkachuk V.A., Tyurin-Kuzmin P.A., Belousov V.V., Vorotnikov A.V. (2012) Hydrogen peroxide as a new second messenger. *Biological Membranes*, **29**(1–2), 21–37.]
27. *Esposito F., Chirico G., Montesano Gesualdi N., Posadas I., Ammendola R., Russo T., Cirino G., Cimino F.* (2003) Protein kinase B activation by reactive oxygen species is independent of tyrosine kinase receptor phosphorylation and requires SRC activity. *J. Biol. Chem.*, **278**(23), 20828–20834. DOI: 10.1074/jbc.M211841200
28. *Herold S., Jagasia R., Merz K., Wassmer K., Liel D.C.* (2011) CREB signalling regulates early survival, neuronal gene expression and morphological development in adult subventricular zone neurogenesis. *Mol. Cell. Neurosci.*, **46**(1), 79–88. DOI: 10.1016/j.mcn.2010.08.008
29. *Datta S.R., Dudek H., Tao X., Masters S., Fu H., Gotoh Y., Greenberg M.E.* (1997) Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell*, **91**(2), 231–241. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80405-5
30. *del Peso L., González-García M., Page C., Herrera R., Nuñez G.* (1997) Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt. *Science*, **278**(5338), 687–689. DOI: 10.1126/science.278.5338.687
31. *Гомазков О.А.* (2013) Нейрогенез как адаптивная функция мозга, Икар, Москва, 136 с. [Gomazkov O.A. (2013) Neurogenesis as an Adaptive Function of the Brain. Ikar, Moscow, 136 p.]
32. *Beurel E., Grieco S.F., Jope R.S.* (2015) Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): regulation, actions, and diseases. *Pharmacol. Ther.*, **148**, 114–131. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.11.016
33. *Ещенко Е.Д.* (2004) Биохимия психических и нервных болезней, СПб, 200 с. [Eshchenko E.D. (2004) Biochemistry of Mental and Nervous Diseases. St. Petersburg, 200 p.]
34. *Smythies J.* (1999) Redox mechanisms at the glutamate synapse and their significance: a review. *Eur. J. Pharmacol.*, **370**(1), 1–7. DOI: 10.1016/s0014-2999(99)00048-5
35. *Lafon-Cazal M., Pietri S., Culcasi M., Bockaert J.* (1993) NMDA-dependent superoxide production and neurotoxicity. *Nature*, **364**(6437), 535–537. DOI: 10.1038/364535a0
36. *Yao J.K., Reddy R.D., van Kammen D.P.* (2001) Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs*, **15**(4), 287–310. DOI: 10.2165/00023210-200115040-00004
37. *Do K.Q., Trabesinger A.H., Kirsten-Krüger M., Lauer C.J., Dydak U., Hell D., Holsboer F., Boesiger P., Cuénod M.* (2000) Schizophrenia: glutathione deficit in cerebrospinal fluid and prefrontal cortex *in vivo*. *Eur. J. Neurosci.*, **12**(10), 3721–3728. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2000.00229.x
38. *Janssen-Heininger Y.M.W., Poynter M.E., Baeuerle P.A.* (2000) Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor-B. *Free Radic. Biol. Med.*, **28**(9), 1317–1327. DOI: 10.1016/s0891-5849(00)00218-5
39. *Турпаев К.Т.* (2002) Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов, Биохимия, **67**(3), 339–352. [Turpaev K.T. (2002) Reactive oxygen species and regulation of gene expression. *Biochemistry (Moscow)*, **67**(3), 281–292.] DOI: 10.1023/a:1014819832003
40. *Michiels C., Minet E., Mottet D., Raes M.* (2002) Regulation of gene expression by oxygen: NF-κB and HIF-1, two extremes. *Free Radic. Biol. Med.*, **33**(9), 1231–1242. DOI: 10.1016/s0891-5849(02)01045-6.

41. Билан Д.С., Шохина А.Г., Лукьянов С.А., Белоусов В.В. (2015) Основные редокс-пары клетки. Биоорганическая химия, **41**(4), 385–402. DOI: 10.7868/S0132342315040041 [Bilan D.S., Shokhina A.G., Lukyanov S.A., Belousov V.V. (2015) Main cellular redox couples. Russ. J. Bioorg. Chem., **41**(4), 341–356.] DOI: 10.1134/S1068162015040044
42. Circu M.L., Aw T.Y. (2010) Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. Free Radic. Biol. Med., **48**(6), 749–762. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022
43. Октябрьский О.Н., Смирнова Г.Н. (2007) Редокс-регуляция клеточных функций. Биохимия, **72**(2), 158–174. [Oktyabrskiy O.N., Smirnova G.N. (2007) Redox regulation of cellular functions. Biochemistry (Moscow), **72**(2), 132–145.] DOI: 10.1134/S0006297907020022
44. Baxter P.S., Hardingham G.E. (2016) Adaptive regulation of the brain's antioxidant defences by neurons and astrocytes. Free Radic. Biol. Med., **100**, 147–152. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.027
45. Bell K.F.S., Al-Mubarak B., Martel M.-A., McKay S., Wheelan N., Hasel P., Márkus N.M., Baxter P., Deighton R.F., Serio A., Bilican B., Chowdhry S., Meakin P.J., Ashford M.L., Wyllie D.J., Scannevin R.H., Chandran S., Hayes J.D., Hardingham G.E. (2015) Neuronal development is promoted by weakened intrinsic antioxidant defences due to epigenetic repression of Nrf2. Nat. Commun., **6**, 7066. DOI: 10.1038/ncomms8066
46. Diaz-Hernandez J.I., Almeida A., Delgado-Esteban M., Fernandez E., Bolaños J.P. (2005) Knockdown of glutamate-cysteine ligase by small hairpin RNA reveals that both catalytic and modulatory subunits are essential for the survival of primary neurons. J. Biol. Chem., **280**(47), 38992–39001. DOI: 10.1074/jbc.M507065200
47. Maher P. (2018) Potentiation of glutathione loss and nerve cell death by the transition metals iron and copper: implications for age-related neurodegenerative diseases. Free Radic. Biol. Med., **115**, 92–104. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.015
48. Fernandez-Fernandez S., Bobo-Jimenez V., Requejo-Aguilar R., Gonzalez-Fernandez S., Resch M., Carabias-Carrasco M., Ros J., Almeida A., Bolaños J.P. (2018) Hippocampal neurons require a large pool of glutathione to sustain dendrite integrity and cognitive function. Redox Biol., **19**, 52–61. DOI: 10.1016/j.redox.2018.08.003
49. Liu H., Wang H., Shenvi S., Hagen T.M., Liu R.-M. (2004) Glutathione metabolism during aging and in Alzheimer disease. Ann. N.Y. Acad. Sci., **1019**, 346–349. DOI: 10.1196/annals.1297.059
50. Paolicchi A., Dominici S., Pieri L., Maellaro E., Pompella A. (2002) Glutathione catabolism as a signaling mechanism. Biochem. Pharmacol., **64**(5–6), 1027–1035. DOI: 10.1016/s0006-2952(02)01173-5
51. Mailloux R.J., Harper M.-E. (2011) Uncoupling proteins and the control of mitochondrial reactive oxygen species production. Free Radic. Biol. Med., **51**(6), 1106–1115. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.022
52. Gallogly M.M., Mieryl J.J. (2007) Mechanisms of reversible protein glutathionylation in redox signaling and oxidative stress. Curr. Opin. Pharmacol., **7**(4), 381–391. DOI: 10.1016/j.coph.2007.06.003
53. Ogata F.T., Branco V., Vale F.F., Coppo L. (2021) Glutaredoxin: discovery, redox defense and much more. Redox Biol., **43**, 101975. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101975
54. Schlößer M., Moseler A., Bodnar Y., Homagk M., Wagner S., Pedroletti L., Gellert M., Ugalde J.M., Lillig C.H., Meyer A.J. (2024) Localization of four class I glutaredoxins in the cytosol and the secretory pathway and characterization of their biochemical diversification. Plant J., **118**(5), 1455–1474. DOI: 10.1111/tpj.16687
55. Hwang S., Iram S., Jin J., Choi I., Kim J. (2022) Analysis of S-glutathionylated proteins during adipocyte differentiation using eosin-glutathione and glutaredoxin 1. BMB Reports, **55**(3), 154–159. DOI: 10.5483/BMBRep.2022.55.3.138
56. Chai Y.C., Mieryl J.J. (2023) Glutathione and glutaredoxin — key players in cellular redox homeostasis and signaling. Antioxidants, **12**(8), 1553. DOI: 10.3390/antiox12081553
57. López-Grueso M.J., González-Ojeda R., Requejo-Aguilar R., McDonagh B., Fuentes-Almagro C.A., Muntané J., Bárcena J.A., Padilla C.A. (2019) Thioredoxin and glutaredoxin regulate metabolism through different multiplex thiol switches. Redox Biol., **21**, 101049. DOI: 10.1016/j.redox.2018.11.007
58. Mailloux R.J., Seifert E.L., Bouillaud F., Aguer C., Collins S., Harper M.-E. (2011) Glutathionylation acts as a control switch for uncoupling proteins UCP2 and UCP3. J. Biol. Chem., **286**(24), 21865–21875. DOI: 10.1074/jbc.M111.240242
59. Balsera M., Buchanan B.B. (2019) Evolution of the thioredoxin system as a step enabling adaptation to oxidative stress. Free Radic. Biol. Med., **140**, 28–35. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.003
60. Corteselli E.M., Sharafi M., Hondal R., MacPherson M., White S., Lam Y.-W., Gold C., Manuel A.M., van der Vliet A., Schneebeli S.T., Anathy V., Li J., Janssen-Heininger Y.M.W. (2023) Structural and functional fine mapping of cysteines in mammalian glutaredoxin reveal their differential oxidation susceptibility. Nat. Commun., **14**, 4550. DOI: 10.1038/s41467-023-39664-2
61. Калинина Е.В., Новичкова М.Д. (2023) S-Глутатионилирование и S-нитрозилирование как модуляторы редокс-зависимых процессов в опухолевой клетке, Биохимия, **88**(7), 1137–1161. DOI: 10.31857/S0320972523070060 [Kalinina E.V., Novichkova M.D. (2023) S-Glutathionylation and S-nitrosylation as modulators of redox-dependent processes in cancer cell. Biochemistry (Moscow), **88**(7), 924–943. DOI: 10.1134/S0006297923070064]
62. Chen M., Wang J., Yang Y., Zhong T., Zhou P., Ma H., Li J., Li D., Zhou J., Xie S., Liu M. (2021) Redox-dependent regulation of end-binding protein 1 activity by glutathionylation. Sci. China Life Sci., **64**(4), 575–583. DOI: 10.1007/s11427-020-1765-6
63. Pan S., Berk B.C. (2007) Glutathiolation regulates tumor necrosis factor-alpha-induced caspase-3 cleavage and apoptosis: key role for glutaredoxin in the death pathway. Circ. Res., **100**(2), 213–219. DOI: 10.1161/01.RES.0000256089.30318.20
64. Huang Z., Pinto J.T., Deng H., Richie J.P. Jr. (2008) Inhibition of caspase-3 activity and activation by protein glutathionylation. Biochem. Pharmacol., **75**(11), 2234–2244. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.02.026
65. Шаронов М.Г., Гудков С.В., Ланкин В.З. (2021) Гидропероксид-восстанавливающие ферментные системы в регуляции свободнорадикальных процессов. Биохимия, **86**(10), 1479–1501. DOI: 10.31857/S0320972521100067 [Sharapov M.G., Gudkov S.V., Lankin V.Z. (2021) Hydroperoxide-reducing

- enzymes in the regulation of free-radical processes. *Biochemistry (Moscow)*, **86**(10), 1256–1274. DOI: 10.1134/S0006297921100084]
66. Pillay C.S., Eagling B.D., Driscoll S.R., Rohwer J.M. (2016) Quantitative measures for redox signaling. *Free Radic. Biol. Med.*, **96**, 290–303. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.199
  67. Шаранов М.Г., Гудков С.В., Ланкин В.З., Новоселов В.И. (2021) Роль глутатионпероксидаз и пероксиредоксинов при свободнорадикальных патологиях. *Биохимия*, **86**(11), 1635–1653. DOI: 10.31857/S0320972521110038 [Sharapov M.G., Gudkov S.V., Lankin V.Z., Novoselov V.I. (2021) The role of glutathione peroxidases and peroxiredoxins in free radical pathologies. *Biochemistry (Moscow)*, **86**(11), 1418–1433. DOI: 10.1134/S0006297921110067]
  68. Wood Z.A., Schröder E., Harris R.J., Poole L.B. (2003) Structure, mechanism and regulation of peroxiredoxins. *Trends Biochem. Sci.*, **28**(1), 32–40. DOI: 10.1016/s0968-0004(02)00003-8
  69. Rhee S.G., Woo H.A. (2020) Multiple functions of 2-Cys peroxiredoxins, I and II, and their regulations via post-translational modifications. *Free Radic. Biol. Med.*, **152**, 107–115. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.02.028
  70. Peskin A.V., Meotti F.C., Magon N.J., de Souza L.F., Salvador A., Winterbourn C.C. (2025) Mechanism of glutathionylation of the active site thiols of peroxiredoxin 2. *J. Biol. Chem.*, **301**(5), 108503. DOI: 10.1016/j.jbc.2025.108503
  71. Riquier S., Breton J., Abbas K., Cornu D., Bouton C., Drapier J.-C. (2014) Peroxiredoxin post-translational modifications by redox messengers. *Redox Biol.*, **2**, 777–785. DOI: 10.1016/j.redox.2014.06.001
  72. Bolduc J., Koruza K., Luo T., Pueyo J.M., Vo T.N., Ezeriņa D., Messens J. (2021) Peroxiredoxins wear many hats: factors that fashion their peroxide sensing personalities. *Redox Biol.*, **42**, 101959. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101959
  73. Karplus P.A. (2015) A primer on peroxiredoxin biochemistry. *Free Radic. Biol. Med.*, **80**, 183–190. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.009
  74. Wood Z.A., Poole L.B., Karplus P.A. (2003) Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling. *Science*, **300**(5619), 650–653. DOI: 10.1126/science.1080405
  75. Forman H.J. (2007) Use and abuse of exogenous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in studies of signal transduction. *Free Radic. Biol. Med.*, **42**(7), 926–932. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.01.011
  76. Hanschmann E.-M., Godoy J.R., Berndt C., Hudemann C., Lillig C.H. (2013) Thio-redoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins — molecular mechanisms and health significance: from cofactors to antioxidants to redox signaling. *Antioxid. Redox Signal.*, **19**(13), 1539–1605. DOI: 10.1089/ars.2012.4599
  77. Marinho H.S., Real C., Cyrne L., Soares H., Antunes F. (2014) Hydrogen peroxide sensing, signaling and regulation of transcription factors. *Redox Biol.*, **2**, 535–562. DOI: 10.1016/j.redox.2014.02.006
  78. Hansen J.M., Go Y.M., Jones D.P. (2006) Nuclear and mitochondrial compartmentation of oxidative stress and redox signaling. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **46**, 215–234. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141122
  79. Watson W.H., Jones D.P. (2003) Oxidation of nuclear thioredoxin during oxidative stress. *FEBS Lett.*, **543**(1–3), 144–147. DOI: 10.1016/s0014-5793(03)00430-7
  80. Yin F., Sancheti H., Patil I., Cadenas E. (2016) Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic. Biol. Med.*, **100**, 108–122. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200
  81. McBean G.J., Aslan M., Griffiths H.R., Torrao R.C. (2015) Thiol redox homeostasis in neurodegenerative disease. *Redox Biol.*, **5**, 186–194. DOI: 10.1016/j.redox.2015.04.004
  82. Stocker S., van Laer K., Mijuskovic A., Dick T.P. (2018) The conundrum of hydrogen peroxide signaling and the emerging role of peroxiredoxins as redox relay hubs. *Antioxid. Redox Signal.*, **28**(7), 558–573. DOI: 10.1089/ars.2017.7162
  83. Rhee S.G., Woo H.A., Kang D. (2018) The role of peroxiredoxins in the transduction of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> signals. *Antioxid. Redox Signal.*, **28**(7), 537–557. DOI: 10.1089/ars.2017.7167
  84. Sobotta M.C., Liou W., Stöcker S., Talwar D., Oehler M., Ruppert T., Scharf A.N., Dick T.P. (2015) Peroxiredoxin-2 and STAT3 form a redox relay for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> signaling. *Nat. Chem. Biol.*, **11**(1), 64–70. DOI: 10.1038/nchembio.1695
  85. Jarvis R.M., Hughes S.M., Ledgerwood E.C. (2012) Peroxiredoxin 1 functions as a signal peroxidase to receive, transduce, and transmit peroxide signals in mammalian cells. *Free Radic. Biol. Med.*, **53**(7), 1522–1530. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.001
  86. Ying J., Clavreul N., Sethuraman M., Adachi T., Cohen R.A. (2007) Thiol oxidation in signaling and response to stress: detection and quantification of physiological and pathophysiological thiol modifications. *Free Radic. Biol. Med.*, **43**(8), 1099–1108. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.07.014
  87. Sittia R., Molteni S.N. (2004) Stress, protein (mis) folding, and signaling: the redox connection. *Science STKE*, **2004**(239), pe27.
  88. Paget M.S., Buttner M.J. (2003) Thiol-based regulatory switches. *Annu. Rev. Genet.*, **37**, 91–121. DOI: 10.1146/annurev.genet.37.110801.142538
  89. Georgiou G. (2002) How to flip the (redox) switch. *Cell*, **111**(5), 607–610. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01165-0
  90. Poole L.B., Karplus P.A., Claiborn A. (2004) Protein sulfenic acids in redox signaling. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **44**, 325–347. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121735
  91. Angelova P.R. (2021) Sources and triggers of oxidative damage in neurodegeneration. *Free Radic. Biol. Med.*, **173**, 52–63. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.003
  92. Granol M., Moosmann B., Staib-Lasarik I., Arendt T., del Rey A., Engelhard K., Behl C., Hajieva P. (2015) High membrane protein oxidation in the human cerebral cortex. *Redox Biol.*, **4**, 200–207. DOI: 10.1016/j.redox.2014.12.013
  93. Wadhwa R., Gupta R., Maurya P.K. (2018) Oxidative stress and accelerated aging in neurodegenerative and neuropsychiatric disorder. *Curr. Pharm. Des.*, **24**(40), 4711–4725. DOI: 10.2174/1381612825666190115121018
  94. Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Гомзякова Н.А., Ющин К.В., Незнанов Н.Г. (2024) Окислительный стресс и метаболический синдром при болезни Альцгеймера: поиски взаимосвязи. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*, **58**(4-2), 20–28. [Zalutskaya N.M., Dubinina E.E., Gomzyakova N.A., Yushchin K.V., Neznanov N.G. (2024) Oxidative stress and metabolic syndrome

- in Alzheimer's disease: the search for a relationship. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology, **58**(4-2), 20–28.] DOI: 10.31363/2313-7053-2024-1041
95. Liu Z., Zhou T., Ziegler A.C., Dimitrion P., Zuo L. (2017) Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, **2017**, 2525967. DOI: 10.1155/2017/2525967
96. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Захарченко Д.В. (2015) Окислительный стресс и его влияние на функциональную активность клеток при болезни Альцгеймера. Биомедицинская химия, **61**(1), 57–69. [Dubinina E.E., Shchedrina L.V., Neznanov N.G., Zalutskaya N.M., Zakharchenko D.V. (2015) Oxidative stress and its effect on cells functional activity of Alzheimer's disease. *Biomeditsinskaya Khimiya*, **61**(1), 57–69.] DOI: 10.18097/PBMC20156101057
97. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Захарченко Д.В., Щедрина Л.В., Ананьева Н.И., Ющин К.В., Кубарская Л.Г., Дагаев С.Г., Трилис Я.Г. (2013) Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство). Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева, **4**, 31–38. [Neznanov N.G., Zalutskaya N.M., Dubinina E.E., Zakharchenko D.V., Shchedrina L.V., Ananyeva N.I., Yushchin K.V., Kubarskaya L.G., Dagayev S.G., Trilis Ya.G. (2013) A comparative study of parameters of oxidative stress in mental health problems in later life (Alzheimer's disease, vascular dementia, depressive disorder). V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology, **4**, 31–38.]
98. Thomas M.H., Pelleieux S., Vitale N., Olivier J.L. (2016) Dietary arachidonic acid as a risk factor for age-associated neurodegenerative diseases: potential mechanisms. *Biochimie*, **130**, 168–177. DOI: 10.1016/j.biochi.2016.07.013
99. Дубинина Е.Е., Щедрина Л.В., Ющин К.В., Залуцкая Н.М., Ананьева Н.И., Гомзякова Н.А., Незнанов Н.Г., Светкина Е.В. (2020) Сравнительный анализ показателей ненасыщенных жирных кислот у пожилых пациентов на начальной стадии болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Успехи геронтологии, **33**(2), 265–272. [Dubinina E.E., Shchedrina L.V., Yushchin K.V., Zalutskaya N.M., Ananyeva N.I., Gomzyakova N.A., Neznanov N.G., Svetkina E.V. (2020) Comparative analysis of unsaturated indicators fatty acids in elderly patients in initial stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Advances in Gerontology*, **33**(2), 265–272.] DOI: 10.34922/AE.2020.33.2.007
100. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. (2006) Окислительный стресс. Прооксиданты и Антиоксиданты. Слово, Москва, 556 с. [Menshikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. (2006) Oxidative Stress. Prooxidants and Antioxidants. Slovo, Moscow, 556 p.]
101. Дубинина Е.Е., Дадали В.А. (2010) 4-Гидрокси-транс-2-ноненаль в функциональной активности клеток. Биохимия, **75**(9), 1189–1212. [Dubinina E.E., Dadali V.A. (2010) Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions. *Biochemistry (Moscow)*, **75**(9), 1069–1087.] DOI: 10.1134/s0006297910090014

Поступила в редакцию: 03.06.2025.  
После доработки: 25.07.2025.  
Принята к печати: 18.08.2025.

## THE ROLE OF THE REDOX SIGNALING SYSTEM (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> AND THE THIOL SYSTEM) IN THE REGULATION OF THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF NERVOUS TISSUE IN HEALTH AND DISEASE

E.E. Dubinina\*, L.V. Shchedrina, N.A. Gomzyakova

V.M. Bekhterev National Research Centre for Psychiatry and Neurology,  
3 Bekhtereva str., St. Petersburg, 192019 Russia; \*e-mail: eedubinina@rambler.ru

The review highlights the role of reactive oxygen species (ROS) and the thiol system in the regulation of functional activity of neurons. Their controlling function has been analyzed in the context of processes of synaptic plasticity and functioning of neurotrophins, as well as participation in such cellular processes as proliferation, apoptosis, and cell aging. Special attention has been paid to the role of individual components of the thiol system, their interaction with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the regulation of the redox signaling system of cells. Summarizing literature data reflecting the participation of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in the regulation of key metabolic cascades of nervous tissue and own results we have come to conclusion about the dual nature of the stress system components depending on the functional state of the organism. The manifestation of their toxic effect, first of all, depends on their concentration and chemical structure.

The whole English version is available at <http://pbmc.ibmc.msk.ru>.

**Keywords:** oxidative stress; reactive oxygen species; hydrogen peroxide; thiol redox signaling system; nervous tissue

**Funding.** The study was carried out as part of the state assignment of the V.M. Bekhterev National Research Centre for Psychiatry and Neurology, Ministry of Health of Russia 2024–2026. (XSOZ 2024 0012).

Received: 03.06.2025; revised: 25.07.2025; accepted: 18.08.2025.