

Н. І. Волощук¹, Ю. М. Гришко², О. М. Денисюк¹

Гідроген сульфід як нейротоксикант: сучасні уявлення про механізми ушкодження та терапевтичні стратегії

¹Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,
м. Вінниця²Полтавський державний медичний університет,
м. Полтава

Ключові слова: гідроген сульфід, гостре отруєння, хронічне отруєння, нейротоксичність, біохімічні механізми, терапевтичні стратегії лікування

Найдавніші докази існування ендогенного сульфиду в мозку ссавців були отримані випадково в 1989 році під час токсикологічного дослідження впливу гідроген сульфиду (H_2S) шляхом інгаляції або внутрішньоочеревинного введення $NaHS$. На подив дослідників, H_2S було виявлено також у мозку контрольних щурів, тобто тварин, які не отримували жодного введення сполук сірководню. Концентрації ендогенного H_2S виявилися порівнянними в різних ділянках мозку – стовбурі, мозочку, гіпокампі, стріатумі та корі головного мозку [1–3].

H_2S (молекулярна формула H_2S ; CAS № 7783-06-4; 1 ppm = 1,394 мг/м³ та 1 мг/м³ = 0,717 ppm за температури 25 °C) – безбарвний газ із характерним запахом «тухлих яєць» [4]. Окрім ендогенного утворення, H_2S є екологічно токсичною речовиною, що надходить у довкілля як з природних, так і з антропогенних джерел, і бере участь у природному циклі сірки. До природних джерел належать вулкани, гарячі джерела та підводні термальні жерла. Крім того,

H_2S утворюється під час анаеробного розкладання органічних речовин тваринного та рослинного походження, які містять сірку [5].

H_2S у навколишньому середовищі становить найбільший ризик для працівників промислових галузей, де цей газ часто утворюється або використовується, зокрема під час видобутку сірки, розвідки та переробки нафти й газу, у хімічному виробництві, текстильній промисловості, на очисних спорудах і підприємствах із переробки відходів чи виробництва тваринних кормів. У таких умовах H_2S є серйозною професійною та громадською небезпекою, що спричиняє численні випадки отруєнь і летальних наслідків у всьому світі [6, 7].

У низьких концентраціях фізіологічний ефект H_2S обмежується неприємним запахом. Цей феномен добре відомий, наприклад, у місті Роторуа (Нова Зеландія), розташованому в геотермальній зоні, де мешканці постійно піддаються впливу H_2S . Порогове значення виявлення запаху становить 0,7 мкг/м³, однак мешканці Роторуа можуть переносити концентрації, що перевищують цей рівень у понад 100 разів. Незважаючи на виражений неприємний запах, такий рівень впливу зазвичай не супроводжується шкідливими ефектами для здоров'я. Слід

зазначити, що повторний контакт із H_2S знижує чутливість до запаху (адаптація), а сприйняття запаху значною мірою залежить від психоемоційного стану людини [8].

Водночас за високих концентрацій H_2S є надзвичайно токсичним: він може спричинити тяжкі отруєння або смерть. Одним із характерних ранніх ефектів є «нюховий параліч» – нейротоксичний прояв, який супроводжується втратою здатності відчувати запах, що робить подальше виявлення небезпечних концентрацій газу неможливим [8].

Мета дослідження – здійснити систематичний огляд даних наукової літератури щодо токсичного впливу H_2S на організм людини та тварин за умов гострого й хронічного отруєння, проаналізувати сучасні рекомендації та терапевтичні підходи до лікування таких станів, а також визначити перспективи подальших досліджень.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети проведено пошук інформації в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library та Google Scholar із використанням ключових слів: H_2S , гостре отруєння H_2S , токсичність, хронічне отруєння H_2S . До аналізу включено лише публікації, що висвітлюють питання токсичності H_2S ; статті, які присвячені використанню H_2S як терапевтичного агента, не розглядалися.

Результати та їх обговорення. H_2S може спричиняти незворотне ушкодження головного мозку або смерть унаслідок дихальної недостатності. Це одна з найпоширеніших причин професійних смертей від отруєнь газами – після чадного газу, особливо в нафтогазовій промисловості, системах каналізації та сантехнічних службах. Через високу швидкість утворення H_2S у замкнених просто-

рах (наприклад, у колодязях, транспортних засобах чи невеликих приміщеннях) газ може швидко досягати летальних концентрацій.

Отруєння H_2S найчастіше пов'язане з аваріями під час робіт у закритих або погано вентильованих приміщеннях, де газ утворюється внаслідок процесів розкладання або бродіння органічних речовин. Повторний або масивний вплив може спричиняти швидку токсичність і раптову, але зворотну втрату свідомості, яку описують терміном «нокаут». Натепер специфічних антидотів при отруєнні сірководнем не існує, тому лікування має переважно підтримувальний характер. Цікаво, що навіть після тяжкої початкової коми в більшості осіб, які вижили, не спостерігалось суттєвих довготривалих неврологічних наслідків.

H_2S є високотоксичним газом, і випадки інтоксикації описані за впливу природного, вулканічного та промислового газу, а також під час аварій на хімічних підприємствах, очисних спорудах або в разі випадкового проковтування сірковмісних сполук [9].

Гостра токсичність H_2S уражає насамперед центральну нервову систему (ЦНС) та легені. Після екзогенного впливу окиснення H_2S в організмі відбувається не повністю, і залишковий газ існує в двох формах: розчинний (газоподібний H_2S і сульфгідрильний аніон, які можуть дифундувати між кров'ю та тканинами) та зв'язаний (кислотолабільні сульфіді та сульфатовані білки, що акумулюють сірководень у клітинах і сприяють токсичним ефектам).

Одним із основних механізмів токсичності є інгібування цитохром-С-оксидази (ЦСО) (комплексу IV дихального ланцюга мітохондрій) шляхом зв'язування сульфідів з атомами в активному

центрі ферменту. Це призводить до порушення клітинного дихання та зниження продукції аденозинтрифосфату (АТФ) [9].

Доведено, що H_2S чинить пряму нейротоксичну дію, зокрема спричиняє апоптоз нейронів, отриманих із індукованих плюрипотентних стовбурових клітин людини [10]. Крім того, за впливу H_2S спостерігається окиснювальне ушкодження клітин, що проявляється активацією протеїнкіназ і збільшенням продукції F_2 -ізопростанів – маркерів оксидативного стресу.

Високі концентрації H_2S можуть викликати різні неврологічні симптоми – запаморочення, головний біль, порушення координації, тимчасову втрату свідомості. Якщо вплив короткочасний, то відновлення зазвичай швидке і повне. Особливістю H_2S є феномен «нокдауну» – миттєвої втрати свідомості, яка унеможливорює самостійне залишення зони ураження.

Найхарактернішими при токсичному впливі H_2S є двобічні ураження базальних гангліїв. На нейровізуалізації (КТ, МРТ) описують симетричні вогнища низької щільності або високої інтенсивності сигналу навколо базальних гангліїв і бічних шлуночків, а також у білій речовині лобно-тім'яних ділянок, овалному центрі та периферії латеральних шлуночків. У тяжких випадках додатково спостерігають системний набряк мозку, субарахноїдальні чи внутрішньомозкові крововиливи та грижу мозочкових мигдаликів. Ці зміни зберігаються протягом щонайменше двох місяців після гострої інтоксикації [11].

Відомо, що токсичність H_2S є дозозалежною, причому крива «доза–ефект» має дуже крутий характер. Навіть незначне підвищення концентрації вільного H_2S у крові може спричинити загрозливі для життя симптоми. Хоча точна кореляція між

концентрацією газу в повітрі, що вдихає людина, і клінічними проявами досі не встановлена, вважається, що гострий вплив понад 1000 ppm є потенційно летальним для людини [12]. Рівні токсичності подібні в дрібних і великих ссавців.

Одним із ранніх проявів отруєння H_2S є стимуляція дихання, яка зумовлена активацією хеморецепторів каротидного синуса. Згодом, зі зростанням інтоксикації, ця стимуляція змінюється пригніченням дихального центру, що супроводжується розвитком коми [12, 13].

Токсичні ефекти залежно від концентрації H_2S наведено в таблиці (адаптовано з матеріалів OSHA, 2021 р.).

Інші поширені клінічні ефекти інтоксикації включають порушення функцій травної системи – нудоту, блювання, дисфагію та діарею. Такі прояви зазвичай супроводжують системну дію H_2S і зумовлені подразненням слизових оболонок і гіпоксичною дисфункцією гладеньких м'язів травного тракту.

Окрім випадкових чи професійних викидів H_2S , останніми роками дедалі частіше описуються випадки навмисного використання цього газу з суїцидальною метою, що є однією з основних причин тяжких гострих отруєнь [14].

H_2S як системний токсикант

H_2S є системним токсикантом із потенційно численними механізмами токсичної дії. Їхній характер залежить від типу експозиції – гострої, підгострої, субхронічної чи хронічної. Гострий вплив визначається як дія високих доз речовини один або кілька разів протягом періоду менше ніж 24 год. Найчастіше це одноразовий контакт із високою концентрацією, хоча можливі й повторні експозиції в межах доби.

Концентраційно-залежні ефекти H_2S на людину

Концентрація гідроген сульфїду, ppm	Симптом / ефект
0,00011–0,00033	Типові фонові концентрації
0,01–1,5	Поріг запаху
2–5	Нудота, сльозотеча, головний біль або втрата сну. Бронхіальна констрикція
20	Може бути втома, втрата апетиту, головний біль, дратівливість, погана пам'ять, запаморочення
50–100	Кон'юнктивіт і подразнення дихальних шляхів. Розлад травної системи та втрата апетиту
100	Кашель, подразнення очей, нюхова втома. Зміна дихання, сонливість через 15–30 хв. Подразнення горла через 1 год. Поступове посилення симптомів протягом кількох годин. Смерть може настати через 48 год
100–150	Нюхова втома або параліч
200–300	Виражений кон'юнктивіт і подразнення дихальних шляхів через 1 год. набряк легень може виникнути внаслідок тривалого впливу
500–700	Приголомшення, втрата свідомості протягом 5 хв. Серйозне пошкодження очей протягом 30 хв. Смерть через 30–60 хв
700–1000	Швидка втрата свідомості, «нокаут» або негайний колапс протягом 1–2 вдихів, зупинка дихання, смерть протягом кількох хвилин
1000–2000	Майже миттєва смерть

Гострий вплив H_2S супроводжується як негайними, так і відтермінованими ефектами, що зумовлено різними механізмами токсичності. Добре відомо, що H_2S інгібує фермент ЦСО в мітохондріальному ланцюзі транспорту електронів, що призводить до пригнічення аеробного синтезу АТФ [10]. У результаті активується анаеробне дихання, що супроводжується розвитком лактат-ацидозу – характерної ознаки отруєння H_2S . Дефіцит енергії викликає цитотоксичні ефекти, оксидативний стрес і загибель клітин [15]. Особливо чутливими є

тканини, які залежать від окисного фосфорилування – насамперед мозок і серце.

Механізми нейротоксичності H_2S

Механізми нейротоксичності H_2S залишаються неоднозначними. H_2S , який значно розчинніший, ніж CO_2 або O_2 , майже миттєво дифундує в кров після інгаляції. У крові та тканинах лише незначна частка сульфїду перебуває у «вільній» або розчинній формі, представлений газоподібним H_2S і сульфгїдрильним аніоном HS^- .

Основна частина сульфиду зв'язується з металопротеїнами, зокрема з дво-валентним залізом гемоглобіну, або взаємодіє із залишками цистеїну, які у великій кількості присутні в білках, створюючи значний метаболічний резервуар для H_2S .

Однією з найхарактерніших особливостей метаболізму H_2S є його швидке зникнення з крові та тканин. Це пояснюється тим, що H_2S окиснюється до сульфіту, тіосульфату та сульфату реакцією, яку каталізують різні мітохондріальні ферменти, зокрема сульфідхіноноксидоредуктаза [12].

Передусім H_2S уражає нервову систему, проте основні молекулярні механізми, що лежать в основі цих ефектів, залишаються недостатньо з'ясованими [13]. Однак встановлено, що H_2S може впливати на кілька клітинних шляхів, що безпосередньо задіяні в нейротоксичності [14].

Дослідження випадків отруєнь людини свідчать про вибіркочу вразливість певних ділянок мозку до дії H_2S – зокрема кори, базальних гангліїв і стовбура мозку. Негайні наслідки включають розвиток оксидативного стресу та порушення регуляції нейромедіаторів: рівні дофаміну, серотоніну та норадреналіну підвищуються під час впливу H_2S [13]. У найчутливіших ділянках спостерігається активація сигнальних шляхів клітинної смерті.

Пригнічення дихання – ще один поширений наслідок гострої інтоксикації H_2S , який проявляється зниженням частоти дихання. Хоча його клітинні механізми залишаються не до кінця з'ясованими, відомо, що H_2S уражає хеморецептори, що веде до негайного пригнічення дихального ритму.

Згідно з численними спостереженнями, гостра експозиція H_2S у концентрації понад 1000 ppm може викликати раптове пригнічення дихального

центру вже після кількох вдихів. Найвищі концентрації H_2S виявлено у стовбурі мозку тварин після гострого впливу, що частково пояснює високу вразливість дихальних ядер, які розташовані в цій ділянці [14].

Лактат-ацидоз, що спричинений інгібуванням цитохромоксидази, додатково знижує артеріальний тиск і поглиблює дихальні розлади [15].

Відомо, що розчинний H_2S повністю зникає з крові та тканин протягом приблизно 1 хв після дії високих концентрацій у дрібних і великих ссавців. Водночас сполуки, які зв'язані дисульфідними зв'язками, можуть зберігатися в тканинах мозку значно довше. Токсичний вплив H_2S може зберігатися навіть після завершення експозиції, коли застосування антидотів, що спрямовані переважно на вільну форму H_2S , уже є неефективним [16, 17].

H_2S вважається мітохондріальною отрутою (амітохондріальним токсикантом), оскільки його токсичність обумовлена зв'язуванням із фери-залізом мітохондріального ферменту ЦСО, що призводить до пригнічення її активності. Це своєю чергою блокує утворення АТФ і сприяє накопиченню реакціноздатних форм кисню (ROS). Як наслідок, мітохондріальні комплекси, що розташовані вище за течією від ЦСО, залишаються у відновленому стані та втрачають здатність переносити протони крізь внутрішню мембрану мітохондрій. Це призводить до швидкого зниження мембранного потенціалу мітохондрій, що своєю чергою блокує синтез мітохондріального АТФ.

Утворення ROS у мітохондріях додатково підсилює токсичну дію H_2S . Крім того, оскільки NADH більше не може окиснюватися вже відновленим комплексом I, співвідношення $NADH/NAD^+$ зростає, що

практично зупиняє цикл трикарбонових кислот. Це своєю чергою пригнічує синтез АТФ на рівні субстратного фосфорилування в циклі трикарбонових кислот [18].

Вплив H_2S може запускати онкотичний некроз, що зумовлений виснаженням енергетичних запасів і неможливістю активації каспаз, які відповідальні за апоптоз, після інгібування ЦСО [7]. Хоча H_2S швидко метаболізується, за одноразового гострого впливу пригнічення активності цитохромоксидази може зберігатися протягом 48–72 год, що свідчить про стійке зниження рівня АТФ і зумовлює пошкодження клітин і дисфункцію органів [7, 10].

Підвищення співвідношення $NADH/NAD^+$ також сприяє перетворенню пірувату на лактат у цитоплазмі. Проте деякі прояви інтоксикації H_2S , що сумісні з виживанням, імовірно, не пов'язані зі зниженням внутрішньоклітинного рівня АТФ. Нещодавні дослідження показали, що взаємодія H_2S із білками, зокрема з іонними каналами, обумовлює складніші механізми токсичності, які можуть призводити до гострої нейрональної депресії (апноє та коми).

Такі ефекти пояснюють вплив H_2S на залишки цистеїну білків шляхом прямої сульфгідратації (утворення $S-SH$ -зв'язків). Цей механізм розглядають як можливе пояснення ранньої та вираженої токсичності H_2S щодо Ca^{2+} -каналів, зокрема ріанодинових рецепторів (RyR) саркоплазматичного ретикулуму, які багаті на залишки цистеїну.

Різні іонні канали, зокрема і з K^+ -АТФ- та Ca^{2+} -каналами, зазнають впливу сірководню в ЦНС [19]. Дослідження свідчать, що H_2S реалізує свої фізіологічні та/або патологічні ефекти через дисрегуляцію кальцієвого гомеостазу.

Газоподібний H_2S індукує зміни концентрації Ca^{2+} в астроцитах і мікроглії, а також легко зв'язується з NMDA-рецепторами головного мозку [20]. Вважається, що він сприяє фосфорилуванню субодиниць NMDA-рецепторів, що призводить до їхньої активації та підвищення секреції глутамату.

Імовірно, не менш важливим є інгібуючий вплив H_2S на ГАМК-ергічну систему, який може бути ключовим чинником розвитку багатьох клінічних симптомів нейродепресії (коми, апноє), що спостерігається при сульфідній інтоксикації. Надзвичайно швидке формування нейронального гальмування, зокрема в дихальних нейронах стовбура мозку, можна розглядати як захисну реакцію, яка спрямована на зниження енергетичних потреб клітин, що потенційно обмежує наслідки зниження синтезу АТФ [19].

У мозку мишей, які зазнали впливу H_2S , спостерігали глутамат-індуковану цитотоксичність, імовірно опосередковану порушенням кальцієвого гомеостазу. Ця цитотоксичність може бути пов'язана з H_2S -індукованою нейродегенерацією, оскільки проапоптотичні шляхи в нейронах, астроцитах і мікроглії активуються через глутаматергічні рецептори, які розташовані в ЦНС на більш високих рівнях [21].

Цікаво, що попри високу ліпофільність H_2S і його здатність проникати в усі ділянки мозку, нейропатологічні зміни виявляють лише в певних локалізованих зонах. Серед усіх клітин мозку найчутливішими до H_2S є нейрони, які гинуть після гострого впливу. Причини такої вибіркової вразливості залишаються предметом активних досліджень, поряд із вивченням молекулярних механізмів загибелі нейронів.

Цікавим є й те, що попри швидкий метаболізм і виведення H_2S , він запускає каскад подій, який призводить до загибелі нейрональних клітин щонайменше через 3 доби після впливу та прогресує до нейродегенерації впродовж наступних днів [14].

Гострі та довготривалі ефекти отруєння H_2S

Гостре отруєння. Точна причина смерті в разі гострого отруєння H_2S залишається предметом дискусій. Як можливі механізми розглядають пригнічення дихального центру та серцево-судинний колапс. За гострої експозиції H_2S потерпілі зазнають раптову втрату свідомості, відому як «нокдаун», яка часто супроводжується судомами та задишкою [24].

Дослідження показали, що за гострого впливу H_2S змінюється електрична активність мозку, що може пояснювати судомну активність, яку спостерігають у постраждалих. Судоми, що спричинені H_2S , найчастіше мають тонічно-клонічний характер. Тонічні судоми (*grand mal*) супроводжуються втратою свідомості та генералізованими посмикуваннями кінцівок, тоді як клонічні – повторюваними ритмічними скороченнями окремих м'язових груп.

На моделях отруєння H_2S у тварин, як і в людини, нейродегенеративні зміни виявляються у вибіркових ділянках головного мозку. Ступінь нейродегенерації добре корелює з підвищеним ризиком виникнення судомної активності, що індукована H_2S [24].

Гостре отруєння H_2S має певну схожість із синдромом раптової неочікуваної смерті при епілепсії (SUDEP). В обох випадках смерть часто настає після судомної активності та дихальної недостатності. У разі SUDEP причиною смерті вважають порушення

регуляції глутамату, серотоніну та ГАМК у мозку, що спричиняє кардіореспіраторну вегетативну дисфункцію. Так само смерть за гострої інтоксикації H_2S характеризується судомами, пригніченням дихання та порушенням серцевої діяльності [25–27]. Встановлено очевидні паралелі між кардіореспіраторною недостатністю за SUDEP та гострим ураженням дихального центру в разі H_2S -отруєння, що заслуговує на подальше вивчення, оскільки подібність механізмів може відкрити можливості для єдиних підходів до лікування обох станів.

У важких випадках симптоми отруєння розвиваються протягом секунд або хвилин, але за короткочасного впливу з концентрацією H_2S у крові нижче ніж кілька мікромолів прояви можуть бути повністю зворотними. Якщо ж експозиція триває або концентрації перевищують критичні рівні, то виникає стійка задишка й отруєння може бути летальним.

За моделі гострого інгаляційного отруєння H_2S у мишей (700 ppm) тоніко-клонічні судоми розвивалися вже через 15–20 хв від початку впливу. У тварин, які вижили, через 72 год відзначали нейродегенеративні зміни в нижньому горбі та зоровому горбі – ділянках, що традиційно вважаються основними мішенями токсичної дії H_2S . Подальший аналіз показав, що ураження супроводжуються порушенням функціонування кількох ключових сигнальних шляхів, зокрема PI3K/Akt, ГАМК-ергічного та кальцієвого сигналіngu. Відомо, що дисбаланс між ГАМК і глутаматом є критичним фактором у розвитку судомної активності. Гострий вплив H_2S знижує рівень глутамату, однак внесок цього процесу в механізми нейродегенерації залишається не до кінця з'ясованим [21, 27].

Причиною смерті в разі гострого отруєння H_2S найчастіше є гостра серцева недостатність, що розвивається майже миттєво через пригнічення скоротливості міокарда. Це зумовлено блокадою L-типу кальцієвих каналів у кардіоміоцитах, що призводить до безпульсної електричної активності – наявності електричних імпульсів без механічного скорочення серця. Варто зазначити, що ізольоване апное майже ніколи не є основною причиною смерті, за винятком випадків глибокої серцевої депресії [28–30].

Клінічна картина в людини подібна до результатів експериментальних досліджень на тваринах: після раптової втрати свідомості за короткої експозиції можливе швидке повне відновлення, якщо доза не є летальною.

Ця зворотність неврологічних симптомів є характерною ознакою отруєння H_2S та описується терміном «нокадаун» – швидка й зворотна кома, що викликана дією H_2S . Цей феномен є унікальним і навіть порівнюється з ефектом короткодійних анестетиків.

У разі тяжчого отруєння кома зберігається: потерпілих часто знаходять непритомними або у стані зупинки серця, із судомами, шоком і глибоким пригніченням дихання. Такі пацієнти належать до групи високого ризику розвитку вторинних неврологічних уражень.

Ураження, що спричинені довготривалим впливом токсичних доз H_2S

У щурів без попередньої седації після гострого внутрішньочеревного введення $NaHS$ у дозі, яка є достатньою для розвитку коми протягом 1–2 хв, зупинка серця спостерігається в 60–70 % тварин протягом 7–10 хв унаслідок безпульсової електричної активності [28]. Тварини, які вижили,

зазвичай мають стійкі наслідки або виражений неврологічний дефіцит. Більшість із них демонструють менш ефективні патерни пошуку в тесті водного лабіринту Морріса, що супроводжується частішим використанням стратегії сканування для визначення місця розташування платформи.

Морфологічно у тварин із руховим дефіцитом виявляють дифузний нейрональний некроз поверхневих і середніх шарів кори лобових, тім'яних, скроневих і потиличних ділянок, а також поязичкової звивини при збереженні найглибших шарів. Некротичні зміни охоплюють також хвостате ядро, таламус і мигдалину. Водночас грушоподібна кора, шар клітин Пуркінє мозочка та нейрони гіпокампа (CA1–CA3, зубчаста звивина) залишаються інтактними, що суттєво відрізняє ураження, які індуковані H_2S , від аноксичних, при яких зазвичай пошкоджуються глибокі шари кори, гіпокамп і пірамідальні клітини неокортексу.

Відсутність дефіциту пам'яті в тесті Морріса, імовірно, пояснюється неушкодженістю гіпокампа [32], тоді як рухові порушення та сліпота можуть бути зумовлені пошкодженням таламуса, моторної чи зорової кори, а також підкіркових ядер. У моделі інтоксикації сульфідом у мишей, яка передбачала повторний токсичний вплив протягом кількох днів або тривалого інгаляційного надходження H_2S (1 год щодня), спостерігали нейродегенеративні ураження в колікулярній, таламічній і кортикальній ділянках головного мозку [27].

Аноксично-ішемічні ураження можуть розвиватися внаслідок тривалого періоду шоку або гіповентиляції, що спричиняє додаткові ішемічні зміни в головному мозку. Так, у великої рогатої худоби, яка перебувала в ямі з високою концентрацією

сульфіду, виявлено некротичні ураження глибоких шарів кори, гіпокамп та клітин Пуркінє мозочка. Ці дані свідчать, що після впливу H_2S можуть формуватися ураження, що є подібними до постаноксичних, але водночас їм притаманна певна вибірковість нейрональної загибелі, яка зумовлена дією H_2S [33, 34]. У тваринних моделях отруєння H_2S , як і в людини, нейродегенеративні зміни виявляються у вибіркових ділянках головного мозку. Ступінь нейродегенерації добре корелює з підвищеним ризиком виникнення судомної активності, що індукована H_2S [24].

Додатково встановлено, що H_2S може пригнічувати активацію фактора індукованого гіпоксією (HIF-1 α), що знижує здатність клітин адаптуватися до гіпоксії й підвищує їхню вразливість до ішемічних ушкоджень. Також існують дані, що чутливість нейронів до H_2S є різною, як показано на прикладі нюхових нейронів. Нарешті, результати експериментальних досліджень підтверджують, що гіпотензія є важливим чинником виживання та розвитку некрозу мозкової тканини [35, 36].

Клінічні прояви H_2S -індукованих уражень у людини

Сірководень має унікальний токсидром для гострого та підгострого впливу. «Токсидром» у токсикології – це синдром симптомів та ознак, характерних для дії токсичного агента. Чи існує токсичний ефект при низьких рівнях впливу, залишається суперечливим питанням. Токсидром сірководню включає такі прогресуючі симптоми при зростанні рівнів впливу: сприйняття запаху; кон'юнктивіт; нюховий параліч; «нокдаун» (гостра оборотна центральна нейротоксичність); набряк легень; навіть апное [20]. Апное, негайний параліч дихання є

смертельним ризиком при дуже високих концентраціях і може бути причиною смерті жертв, які вже непридатні внаслідок нокдауну. Клінічно це не спостерігається окремо, оскільки жертва незмінно вже мертва. Апное є важливим ефектом H_2S , який використовується в дослідженнях на тваринах, оскільки його нейротоксичність відтворюється в щурів, які більш чутливі, ніж людина [20].

У людини, яка зазнала гострого отруєння H_2S , спостерігаються порушення психічного стану, запаморочення, анорексія, головний біль, а також ознаки атрофії або стійкого пошкодження мозку. Нейродегенерація, що розвивається після інтоксикації, може бути причиною когнітивних розладів, зокрема порушення пам'яті. Інші неврологічні наслідки, які зареєстровані в постраждалих, включають атаксію, порушення координації рухів і схильність до судомної активності.

У клінічному дослідженні, що охопило 56 випадків загрозливого для життя отруєння сульфідами, більшість із яких були пов'язані з контактами в гнойових ямах, 45 % постраждалих були знайдені мертвими на місці події, а 14 % – потребували серцево-легеневої реанімації. Усі пацієнти, які вижили, були госпіталізовані, зокрема до відділення інтенсивної терапії, і продемонстрували добрий прогноз. Цікаво, що 75 % постраждалих, яким проводили реанімацію, повністю одужали без неврологічних ускладнень. Основним висновком цього ретроспективного аналізу стало те, що навіть у випадках коми з кардіореспіраторною недостатністю можливий сприятливий неврологічний результат [37]. Автори зазначають, що ці дані узгоджуються з результатами дослідження інших дослідників, які аналізували

випадки отруєння H_2S у нафтогазовій і нафтохімічній промисловості. З 221 описаного випадку 65 % супроводжувалися втратою свідомості, водночас загальна смертність становила лише 6 %. Переважна більшість жертв, які загинули, були знайдені мертвими на місці, тоді як у тих, хто вижив, незалежно від тяжкості початкової коми, не виявлено довготривалих неврологічних наслідків [37]. Автори вважають, що експериментальні дослідження не виявили доказів нейротоксичних сенсорних або когнітивних ефектів H_2S у низьких концентраціях (5 ppm). Суттєвими лімітуючими факторами для узагальнених тверджень є те, що об'єктами досліджень впливу більш високих концентрацій H_2S (близько 10 ppm), є, наприклад, працівники каналізацій та інші робітники, в яких ознаки «когнітивних порушень» є дуже неспецифічними (головний біль, дефіцит пам'яті та відсутність концентрації) і зазвичай розглядають як вторинні наслідки психологічних факторів (стрес, незадоволення роботою, розлад сну, низький соціально-економічний статус або освіта). Тому вважають, що така категорія працівників, імовірно, має низький соціально-економічний статус та інші проблеми, що впливають на результати стандартизованих психометричних тестів. Більш переконливим було спостереження різниці в латентності Р300 (компоненти когнітивного викликаного потенціалу, який виникає у відповідь на несподіваний, значущий стимул, що вимагає уваги та розпізнавання) на ЕЕГ, що свідчить про уповільнення когнітивних функцій [21]. Незважаючи на це, у всіх таких дослідженнях є фактори, що впливають на результати, які потребують повторення та валідації.

У поодиноких випадках тяжкої інтоксикації H_2S описано стійкі неврологічні розлади – зоровий, когнітивний і руховий дефіцит. У звітах про клінічні спостереження виявлено зміни при нейровізуалізації, зокрема ураження базальних гангліїв, кортикальну атрофію, зниження метаболізму в таламусі, базальних гангліях, скроневій і нижньотім'яній ділянках за даними ПЕТ-сканування. Характер цих уражень узгоджується з результатами експериментів на тваринах, в яких пошкодження виявляли переважно в базальних гангліях і моторній корі [20].

Лікування отруєнь H_2S

Гіпербарична оксигенація протягом багатьох років залишається одним із найцінніших методів лікування тяжких випадків отруєння H_2S [38]. Її терапевтичний ефект полягає в збільшенні дифузії кисню в плазмі крові, що покращує оксигенацію тканин. Проте ця методика має обмежене застосування, оскільки потребує спеціалізованого обладнання, яке недоступне більшості медичних закладів, і тому не придатна для лікування великої кількості постраждалих одночасно.

Наразі не існує єдиного затвердженого міжнародними рекомендаціями препарату для специфічного лікування токсичності H_2S , проте в клінічній практиці застосовують низку антидотів за аналогією з терапією отруєння ціанідами. Зокрема, рекомендовано використання інгаляційної нітритної терапії – **амілнітриту**, який вводять протягом 30 с щохвилини до встановлення внутрішньовенного доступу. Ранні повідомлення свідчили про певну ефективність нітриту натрію, однак сучасні дослідження ставлять під сумнів доцільність нітритної терапії у випадках інтоксикації H_2S [15, 20].

Інші засоби, зокрема тіосульфат та антиоксиданти, також випробовували для лікування отруєнь H_2S , однак їхня ефективність залишається невисокою. **Тіосульфат**, що ефективний при отруєнні ціанідами, мав на меті зв'язування вільного H_2S , проте результати виявилися суперечливими. Відомо, що H_2S модифікує активність багатьох ферментів, тому застосування сполук, що здатні зв'язувати та елімінувати вільні H_2S і HS^- , може сприяти підвищенню виживаності [31].

Доклінічні дослідження терапії отруєння H_2S здебільшого спрямовані на нейтралізацію вільного H_2S , зменшення оксидативного стресу та симптоматичне лікування гострих проявів – судом, пригнічення дихання та зупинки серця. Серед експериментальних сполук найбільшу увагу привертає **тетранітрокобінамід** – аналог вітаміну B_{12} , що розроблений для лікування ціанідної інтоксикації, який проявив високу здатність зв'язувати сульфіді в крові [32, 39]. У дослідженнях на тваринах кобінамід підвищував виживаність, знижував судомну активність і зменшував ступінь неврологічних ушкоджень при введенні протягом 15 хв після експозиції H_2S . Його ефективність підтверджена на моделях як у малих, так і великих тварин, що робить цю молекулу перспективним кандидатом для подальшої розробки.

Ще одним потенційним засобом є **метансульфонілазид (SS20)** – сполука з вираженою здатністю зв'язувати H_2S , яка, за експериментальними даними, подовжує виживання та покращує неврологічні функції після отруєння [40]. Основним обмеженням застосування антиоксидантів залишається швидкий метаболізм H_2S , тому терапію необхідно розпочинати практично одразу після впливу, що є складним у випадку масових отруєнь. Водночас ці

засоби можуть мати профілактичний потенціал – наприклад, для працівників аварійних служб, які входять у замкнуті простори з ризиком високих концентрацій H_2S [41, 42].

Серед антиоксидантів особливу увагу привертає **метиленовий синій**, відомий засіб лікування метгемоглобінемії. Його механізм дії пов'язаний з активацією NADH-метгемоглобінредуктази та відновленням метгемоглобіну до гемоглобіну. У доклінічних дослідженнях на щурах метиленовий синій зменшував кардіотоксичність і некротичні нейрональні ураження, які викликані NaHS , проте його ефективність при інгаляційній експозиції ще не підтверджена [20].

Симптоми гострого отруєння H_2S – задишка, судом, «нокдаун», пригнічення дихання, порушення серцевого ритму та зупинка серця – потребують симптоматичного лікування. Перспективним засобом є **мідазолам**, бензодіазепін, що діє як агоніст ГАМК-рецепторів і ефективно знижує судомну активність при H_2S -індукованих конвульсіях. Водночас ефективність стимуляторів дихання, зокрема доксопраму, залишається недостатньо дослідженою [13].

Попри досягнення в експериментальних дослідженнях, жоден із запропонованих засобів не є специфічним для отруєння H_2S , а їхня ефективність переважно обмежується доклінічними моделями [40]. Необхідні подальші дослідження для поглиблення розуміння патогенетичних механізмів дії H_2S і створення цілеспрямованих терапевтичних стратегій для запобігання та лікування неврологічних, респіраторних і серцево-судинних наслідків.

Генетичні порушення метаболізму H_2S , хоча трапляються рідко, мають тяжкий, часто летальний перебіг: більшість уражених дітей помирає в перше

десятиліття життя або на початку дорослого віку. Відсутність схвалених методів лікування цієї категорії пацієнтів підкреслює необхідність розробки нових терапевтичних підходів, спрямованих на поліпшення якості та тривалості життя [20, 22].

Таким чином, недостатнє розуміння механізмів токсичності H_2S обмежує можливості ефективної фармакотерапії. Для розробки цілеспрямованих препаратів потрібно уточнити механізми, що лежать в основі життєво небезпечних симптомів гострого отруєння H_2S . Тільки глибоке розуміння цих процесів дозволить створити ефективні засоби профілактики та лікування.

Висновки

H_2S є актуальним токсикантом, що становить значну небезпеку для здо-

ров'я людини, впливаючи на декілька життєво важливих систем організму. Попри тривалу історію його вивчення, яка розпочалася ще в середині XVIII століття, досі відсутні ефективні препарати-антидоти для лікування гострих або хронічних форм отруєння H_2S . Залишається багато невирішених питань щодо патогенетичних механізмів його токсичної дії, особливо на ЦНС, що суттєво ускладнює створення дієвих терапевтичних засобів.

У зв'язку з цим необхідні подальші фундаментальні та прикладні дослідження, які спрямовані на поглиблення уявлень про молекулярні механізми токсичності H_2S та розробку механізморієнтованих підходів до лікування гострих, відтермінованих і хронічних наслідків його впливу як з ендогенних, так і з екзогенних (екологічних) джерел.

1. Szabo C. A timeline of hydrogen sulfide (H_2S) research: from environmental toxin to biological mediator. *Biochem. Pharmacol.* 2018. V. 149. P. 5–19. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.09.010>.
2. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. *J. Neurosci.* 1996. V. 16. P. 1066–1071.
3. Hosoki R., Matsuki N., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous smooth muscle relaxant in synergy with nitric oxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997. V. 237. P. 527–531. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6878>.
4. Worksafe New Zealand, Workplace exposure standard (WES) review: hydrogen sulphide (CAS NO: 7783-06-4). 2018. URL: <https://worksafe.govt.nz/laws-and-regulations/consultations/proposed-changes-to-workplace-exposure-standards-and-biological-exposure-indices/>.
5. Donham K. J. The concentration of swine production. Effects on swine health, productivity, human health, and the environment. *Vet. Clin. North. Am. Food Anim. Pract.* 2000. V. 16 (3). P. 559–597.
6. Hydrogen sulfide and traffic-related air pollutants in association with increased mortality: a case-cross over study in Reykjavik, Iceland. R. G. Finnbjornsdottir, A. Oudin, B. T. Elvarsson et al. *BMJ Open.* 2015. V. 5 (4). P. e007272.
7. Ramos A. K., Fuentes A., Carvajal-Suarez M. Self-reported occupational injuries and perceived occupational health problems among latino immigrant swine confinement workers in Missouri. *J. Environ. Public Health.* 2018. V. 2018. P. 1–8.
8. Elwood M. The scientific basis for occupational exposure limits for hydrogen sulphide – a critical commentary. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. V. 18. P. 2866. <https://doi.org/10.3390/ijerph18062866>.
9. Toxicological investigations in a fatal and non-fatal accident due to hydrogen sulphide (H_2S) poisoning. E. Ventura Spagnolo, G. Romano, P. Zuccarello et al. *Forensic. Sci. Int.* 2019. V. 300. P. e4–8. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.04.026>.
10. Hydrogen sulfide-mechanisms of toxicity and development of an antidote. J. Jiang, A. Chan, S. Ali et al. *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 20831. <https://doi.org/10.1038/srep20831>.
11. Case report: analysis of a case of hydrogensulfide poisoning in a waste treatment plant. A. Genjiafu, M. Shi, X. Zhang, X. Jian. *Front. Public Health.* 2023. V. 11. P. 1226282. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1226282>.

-
12. Metabolism of hydrogen sulfide (H_2S) and production of reactive sulfur species (RSS) by superoxide dismutase. K. R. Olson, Y. Gao, F. Arif et al. *Redox Biol.* 2018. V. 15. P. 74–85.
 13. Midazolam efficacy against acute hydrogen sulfide-induced mortality and neurotoxicity. P. Anantharam, D. S. Kim, E. M. Whitley et al. *J. Med. Toxicol.* 2018. V. 14. P. 79–90. <https://doi.org/10.1007/s13181-017-0650-4>.
 14. Transcriptomic profile analysis of brain inferior colliculus following acute hydrogen sulfide exposure. D. S. Kim, P. Anantharam, P. Padhi et al. *Toxicology*. 2020. V. 430 (152345). P. 152345.
 15. Determinants of lactic acidosis in acute cyanide poisonings. F. J. Baud, M. K. Haidar, R. Jouffroy et al. *Crit. Care Med.* 2018. V. 46 (6). P. e523–e529.
 16. Are H_2S -trapping compounds pertinent to the treatment of sulfide poisoning? P. Haouzi, B. Chenuel, T. Sonobe, C. M. Klingerman. *Clin. Toxicol.* 2014. V. 52. P. 566.
 17. Methylene blue administration during and after life-threatening intoxication by hydrogen sulfide: efficacy studies in adult sheep and mechanisms of action. P. Haouzi, N. Tubbs, J. Cheung, A. Judenherc Haouzi. *Toxicol. Sci.* 2019. 168, 443–459.
 18. Insights into the inhibitory mechanisms of NADH on the alpha gamma heterodimer of human NAD-dependent isocitrate dehydrogenase. Y. Liu, L. Hu, T. Ma et al. *Sci. Rep.* 2018. V. 8. P. 3146.
 19. Kimura H. Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. V. 267. P. 129–133.
 20. Guidotti Tee L. Hydrogen sulfide intoxication. *Handb. Clin. Neurol.* 2015. V. 131. P. 111–133. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-62627-1.00008-1>.
 21. Transcriptomic profiling of control and thyroid-associated orbitopathy (TAO) orbital fat and TAO orbital fibroblasts under going adipogenesis. D. W. Kim, K. Taneja, T. Hoang et al. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2021. V. 62 (9). P. 24.
 22. Maldonado C. S., Weir A., Rumbelha W. K. A comprehensive review of treatments for hydrogen sulfide poisoning: past, present, and future. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2023. V. 33 (3). P. 183–196. <https://doi.org/10.1080/15376516.2022.2121192>.
 23. Sahar Ali F., Nirmeen Adel K. Cognitive functions changes among Egyptian sewage network workers. *Toxicol. Ind. Health*. 2010. V. 26. P. 229–238.
 24. Haouzi P., Sonobe T., Judenherc-Haouzi A. Hydrogen sulfide intoxication induced brain injury and methylene blue. *Neurobiol Dis.* 2020. V. 133. P. 104474.
 25. Fisher R. S. An overview of the 2017 ILAE operational classification of seizure types. *Epilepsy Behav.* 2017. V. 70 (PtA). P. 271–273.
 26. Sudden unexpected death in epilepsy: the neuro-cardio-respiratory connection. T. A. Manolis, A. A. Manolis, H. Melita, A. S. Manolis. *Seizure*. 2019. V. 64. P. 65–73.
 27. Cobinamide is effective for treatment of hydrogen sulfide-induced neurological sequelae in a mouse model. P. Anantharam, E. M. Whitley, B. Mahama et al. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2017. V. 1408 (1). P. 61–78.
 28. Methylene blue counteracts H_2S toxicity-induced cardiac depression by restoring L-type Ca channel activity. A. Judenherc-Haouzi, X. Q. Zhang, T. Sonobe et al. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016. V. 310. P. R1030–R1044.
 29. On the efficacy of cardio-pulmonary resuscitation and epinephrine following cyanide- and H_2S intoxication-induced cardiac asystole. A. Judenherc-Haouzi, T. Sonobe, V. S. Bebarta, P. Haouzi. *Cardio-vasc. Toxicol.* 2018. V. 18 (5). P. 436–449.
 30. Methylene blue counteracts H_2S -induced cardiac ion channel dysfunction and ATP reduction. J. Y. Cheung, J. Wang, X. Q. Zhang et al. *Cardiovasc. Toxicol.* 2018. V. 18 (5). P. 407–419.
 31. Hydrogen sulfide toxicity in a thermal spring: a fatal outcome. H. Daldal, B. Beder, H. Serin, S. Sungurtekin. *Clin. Toxicol (Phila)*. 2010. V. 48 (7). P. 755–776. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.508044>.
 32. Treatment of life-threatening H_2S intoxication: lessons from the trapping agent tetranitrocobinamide. P. Haouzi, M. MacCann, M. Brenner et al. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2022. V. 96. P. 103998. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2022.103998>.
 33. Sonobe T., Haouzi P. Sulfide intoxication-induced circulatory failure is mediated by a depression in cardiac contractility. *Cardiovasc. Toxicol.* 2016. V. 16 (1). P. 67–78.
 34. Immediate and long-term outcome of acute H_2S intoxication induced coma in unanesthetized rats: effects of methylene blue. T. Sonobe, B. Chenuel, T. K. Cooper, P. Haouzi. *PLoS One*. 2015. V. 10. P. e0131340.
-

35. Baldelli R. J., Green F. H., Auer R. N. Sulfide toxicity: mechanical ventilation and hypotension determine survival rate and brain necrosis. *J. Appl. Physiol.* 1993. V. 75. P. 1348–1353.
36. Hydrogen sulfide specifically alters NAD(P)H quinone dehydrogenase 1 (NQO1) olfactory neurons in the rat. F. Imamura, T. K. Cooper, S. Hasegawa Ishii et al. *Neuroscience.* 2017. V. 366. P. 105–112.
37. Outcome after hydrogen sulphide intoxication. E. A. Q. Mooyaart, E. L. G. Gelderman, M. W. Nijsten et al. *Resuscitation.* 2016. V. 103. P. 1–6.
38. Price W. D., Price S. M., Johnston M. Novel treatment of dihydrogen sulfide inhalation using hyperbaric oxygen during mass casualty. *Undersea Hyperb. Med.* 2021. V. 48 (2). P. 153–156.
39. Intramuscular cobinamide versus saline for treatment of severe hydrogen sulfide toxicity in swine. P. C. Ng, T. B. Hendry-Hofer, N. Garrett et al. *Clin. Toxicol.* 2019. V. 57 (3). P. 189–196.
40. A sulfonyl azide-based sulfide scavenger rescues mice from lethal hydrogen sulfide intoxication. Y. Miyazaki, E. Marutani, T. Ikeda et al. *Toxicol. Sci.* 2021. V. 183 (2). P. 393–403.
41. De Nolf R. L., Kahwaji C. I. EMS mass casualty management. *Treasure Island (FL): StatPearls.* 2022.
42. IL-26 in the induced sputum is associated with the level of systemic inflammation, lung functions and body weight in COPD patients. L. Savchenko, M. Mykytiuk, M. Cinato et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. V. 13. P. 2569–2575. <https://doi.org/10.2147/COPD.S164833>.

Н. І. Волощук, Ю. М. Гришко, О. М. Денисюк

Гідроген сульфід як нейротоксикант: сучасні уявлення про механізми ушкодження та терапевтичні стратегії

Отруєння гідроген сульфідом (H_2S) залишається значною причиною професійної смертності та є другою за поширеністю причиною смерті, спричиненою токсичним газом. Існує недостатнє розуміння механізмів токсичності, що призводять до гострої смерті, спричиненої H_2S . Дослідження стверджують про різні причини смерті внаслідок фатального впливу H_2S на місці аварій, і це питання потребує вирішення. Розробка відповідних препаратів вимагає додаткових досліджень для розуміння механізмів виникнення симптомів, що загрожують життю, після гострого отруєння H_2S . У цьому огляді наведено та обговорено неврологічні симптоми та ураження, що спостерігаються в різних моделях у тварин та в людини після гострого та хронічного впливу сублетальних або летальних рівнів H_2S .

Мета дослідження – здійснити систематичний огляд даних наукової літератури щодо токсичного впливу H_2S на організм людини та тварин за умов гострого й хронічного отруєння, проаналізувати сучасні рекомендації та терапевтичні підходи до лікування таких станів, а також визначити перспективи подальших досліджень.

За гострого отруєння H_2S нервова, дихальна та серцево-судинна системи є основними органами-мішенями, що призводить до дихальної недостатності, судом, гіпотензії та серцевих порушень. У деяких пацієнтів, які вижили після гострого отруєння, розвиваються довгострокові наслідки, особливо з боку центральної нервової системи. Наразі лікування отруєння H_2S є переважно підтримуючим, оскільки немає чітко визнаних препаратів із доведеною клінічною ефективністю. Нові потенційні препарати перебувають на стадії доклінічних досліджень, більшість з яких спрямовані на зв'язування H_2S . Отже, необхідні додаткові дослідження щодо розробки нових препаратів для запобігання та лікування гострих і хронічних наслідків отруєння H_2S .

Ключові слова: гідроген сульфід, гостре отруєння, хронічне отруєння, нейротоксичність, біохімічні механізми, терапевтичні стратегії лікування

N. I. Voloshchuk, Yu. M. Hryshko, O. M. Denisyuk

Hydrogen sulfide as a neurotoxicant: current insights about mechanisms of damage and therapeutic strategies

Hydrogen sulfide (H_2S) poisoning remains a significant cause of occupational mortality and is the second most common cause of death due to toxic gas. There is a lack of understanding of the toxic mechanisms leading to acute death caused by H_2S . Studies suggest different causes of death due to fatal H_2S exposure at accident sites, and this issue needs to be resolved. The development of appropriate drugs requires further research to understand the mechanisms of life-threatening symptoms following acute H_2S poisoning. This review presents and discusses the neurological symptoms and lesions observed in various animal models and in humans following acute and chronic exposure to sublethal or lethal levels of H_2S .

The aim of the research was to conduct a systematic review of the available literature to investigate the toxic effects of acute and chronic H_2S poisoning in humans and animals, current recommendations and therapeutic agents for the treatment of acute and chronic H_2S poisoning, and to identify prospects for further research.

In acute H₂S poisoning, the nervous, respiratory, and cardiovascular systems are the main targets, leading to respiratory failure, seizures, hypotension, and cardiac disorders. Some patients who survived acute poisoning develop long-term sequelae, especially from the central nervous system. Currently, treatment for hydrogen sulfide poisoning is mainly supportive, as there are no clearly recognized drugs with proven clinical efficacy. New potential drugs are in the preclinical stage, most of which are aimed at binding H₂S. Therefore, additional research is needed to develop new drugs to prevent and treat the acute and chronic consequences of hydrogen sulfide poisoning.

Key words: hydrogen sulfide, acute poisoning, chronic poisoning, neurotoxicity, biochemical mechanisms, therapeutic treatment strategies

Надійшла: 15 жовтня 2025 р.

Прийнята до друку: 18 листопада 2025 р.

Контактна особа: Волощук Н. І., професор, доктор медичних наук, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, буд. 56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018.
Тел.: + 38 0 432 55 39 10. Електронна пошта: voloshchuknatali@gmail.com