

Сульфидная минеральная вода как донор сигнальных молекул газотрансмиттера сероводорода

Л.С. Ходасевич, А.В. Полякова

Сочинский государственный университет, Сочи, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Сероводород признан третьим газотрансмиттером, играющим существенную роль как в физиологических процессах, так и при различных заболеваниях. Экспериментально подтверждено, что он синтезируется в тканях, оказывая разнообразное физиологическое воздействие на сердечно-сосудистую, нервную и другие системы организма. Изучение роли H_2S в метаболизме живых систем установило наличие доноров, которые способны его выделять, включая сульфидную минеральную воду, используемую в бальнеологии.

Цель. Обосновать роль сульфидной минеральной воды как донора сигнальных молекул газотрансмиттера сероводорода, инициирующих терапевтический эффект.

Материалы и методы. Проведён анализ публикаций последних 20 лет, отобранных в электронных базах данных РИНЦ, PubMed, Google Scholar и Medline. Поиск осуществляли по ключевым словам «газотрансмиттеры», «сероводород», «доноры сероводорода», «сульфидная бальнеотерапия». В результате было отобрано 63 публикации, наиболее релевантных теме исследования.

Результаты. Сероводород принадлежит к группе газотрансмиттеров — газообразных сигнальных молекул, вырабатываемых организмом человека и животных. Эти молекулы играют важную роль в регуляции клеточной активности и выступают в качестве медиаторов различных процессов. H_2S оказывает многогранное физиологическое воздействие на различные системы организма, включая головной мозг, где он может влиять на эмоциональное состояние и поведение. Источниками сероводорода могут служить газообразный H_2S , водные растворы гидросульфида и сульфида натрия, сульфидная минеральная вода и карбонилсульфид. Терапевтический эффект наружного применения сероводородных вод обусловлен наличием в них сульфида водорода в свободном, полусвязанном и связанном состояниях. Минеральная вода также содержит серу, сульфаны (полисероводороды), циклические полиядерные сероорганические соединения, а также диалкилполисульфиды. H_2S проникает в кровь через кожу, слизистые оболочки и дыхательные пути. Сульфидные бальнеопроцедуры, активируя полиморфно-ядерные мононуклеары, способствуют репаративной регенерации и упорядочивают структуру коллагеновых волокон в рубцовой ткани. Нарушение баланса сероводорода, как его избыток, так и дефицит, может быть связано с развитием ряда нейродегенеративных заболеваний.

Заключение. Сульфидная минеральная вода может служить донором сигнальных молекул газотрансмиттера сероводорода, что подтверждают положительные результаты эффективности бальнеотерапии.

Ключевые слова: газотрансмиттеры; сероводород; доноры сероводорода; сульфидная бальнеотерапия.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ходасевич Л.С., Полякова А.В. Сульфидная минеральная вода как донор сигнальных молекул газотрансмиттера сероводорода // Экология человека. 2024. Т. 31, № 11. С. XX–XX. DOI: 10.17816/humeco643567 EDN: DPYPNM

Рукопись поступила: 31.12.2024

Рукопись одобрена: 14.04.2025

Опубликована online: 03.06.2025

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Эко-Вектор, 2024

Sulfide Mineral Water as a Donor of Signaling Molecules of the Gasotransmitter Hydrogen Sulfide

Leonid S. Khodasevich, Antonina V. Polyakova
Sochi State University, Sochi, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Hydrogen sulfide is recognized as the third gas transmitter, playing a significant role both in physiological processes and in various diseases. It has been experimentally confirmed that it is synthesized in tissues, exerting a variety of physiological effects on the cardiovascular, nervous and other systems of the body. A study of the role of H₂S in the metabolism of living systems has established the presence of donors that are capable of releasing it, including sulfide mineral water used in balneology.

AIM: To substantiate the role of sulphide mineral water as a donor of signaling molecules of the gas transmitter hydrogen sulphide, initiating the therapeutic effect.

MATERIALS AND METHODS: An analysis of publications of the last 20 years was conducted using electronic databases of the Russian Science Citation Index, PubMed, Google Scholar and Medline. The search was carried out using the keywords "gas transmitters", "hydrogen sulfide", "hydrogen sulfide donors", "sulfide balneotherapy". As a result, 63 publications were selected that were most relevant to the research topic.

RESULTS: Hydrogen sulfide belongs to the group of gasotransmitters — gaseous signaling molecules produced by the body of humans and animals. These molecules play an important role in regulating cellular activity and act as mediators of various processes. H₂S has a multifaceted physiological effect on various systems of the body, including the brain, where it can affect the emotional state and behavior. Hydrogen sulfide sources include gaseous H₂S, aqueous solutions of sodium hydrosulfide and sulfide, sulfide mineral water and carbonyl sulfide. The therapeutic effect of external use of hydrogen sulfide waters is due to the presence of hydrogen sulfide in free, semi-bound and bound states. Mineral water also contains sulfur, sulfanes (hydrogen polysulfides), cyclic polynuclear organosulfur compounds, and dialkyl polysulfides. H₂S penetrates the blood through the skin, mucous membranes and respiratory tract. Sulfide balneotherapy, by activating polymorphonuclear mononuclear cells, promotes reparative regeneration and regulates the structure of collagen fibers in scar tissue. Disruption of the hydrogen sulfide balance, both its excess and deficiency, can be associated with the development of a number of neurodegenerative diseases.

CONCLUSION: Sulfide mineral water can serve as a donor of signaling molecules of the gas transmitter hydrogen sulfide, which confirms the positive results of the effectiveness of balneotherapy.

Keywords: gas transmitters; hydrogen sulfide; hydrogen sulfide donors; sulfide balneotherapy.

TO CITE THIS ARTICLE:

Khodasevich LS, Polyakova AV. Sulfide Mineral Water as a Donor of Signaling Molecules of the Gasotransmitter Hydrogen Sulfide. *Ekologiya cheloveka* (Human Ecology). 2024;31(11):XX-XX. DOI: 10.17816/humeco643567 EDN: DPYPNM

Received: 31.12.2024

Accepted: 14.04.2025

Published online: 03.06.2025

The article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

© Eco-Vector, 2024

ОБОСНОВАНИЕ

Сероводород (H₂S), или сульфид водорода — это бесцветный, легко воспламеняющийся газ, являющийся серным аналогом воды. Благодаря слабым межмолекулярным связям он существует в газообразном состоянии [1]. Токсичные концентрации H₂S могут накапливаться в канализационных системах, коженных чанах, выгребных ямах, серных рудниках и угольных шахтах. Кроме того, сероводород образуется в качестве побочного продукта в металлургической и

целлюлозно-бумажной промышленности. В естественных условиях H_2S выделяется при разложении органических веществ растительного и животного происхождения, а также в процессах гниения. Источниками сероводорода также являются бурение, добыча и переработка серосодержащего природного газа, нефтяные выбросы, вулканическая активность и месторождения серы [2, 3].

Неудивительно, что во многих публикациях, в том числе посвящённых токсикологическим исследованиям, сероводород относят к категории экологических токсинов. История изучения H_2S как ядовитого вещества для окружающей среды берёт начало в 1700 г. с наблюдений итальянского врача Бернардино Рамаццини. В книге «*De Morbis Artificum Diatriba*» он описал раздражение глаз и воспаление, вызванные «канализационным газом» у работников, занимающихся очисткой сточных вод [4]. Долгое время сероводород считался исключительно ядовитым газом, способным привести к летальному исходу в результате острой ингаляционной интоксикации при вдыхании высоких концентраций [1, 3].

В последние десятилетия выявлена важная роль сероводорода в качестве газотрансмиттера в условиях нормы и патологии. Газотрансмиттеры — это эндогенные молекулы химических соединений, находящиеся в газообразном состоянии при нормальной температуре тела и атмосферном давлении. Они синтезируются и высвобождаются в биологических системах, выполняя функцию передачи сигнала. Для классификации вещества как газотрансмиттера необходимо выполнение нескольких условий: оно должно быть газом, образовываться в организме эндогенно и/или с участием ферментов, вызывать определённые физиологические эффекты при экзогенном введении, иметь специфический механизм инактивации [5].

Открытие газообразных сигнальных молекул ознаменовало начало новой эры в биомедицинских исследованиях, подчеркнув важную роль этих молекул в физиологии млекопитающих [1]. В конце 1970-х гг., после открытия оксида азота (NO), соединения, способные свободно проникать через клеточные мембраны, были выделены в особую группу сигнальных молекул — газотрансмиттеров (газомедиаторов) [6, 7]. В начале 1990-х гг. к этой группе добавился монооксид углерода (CO). Сероводород признан третьим газотрансмиттером в конце 1990-х гг., когда была экспериментально подтверждена его способность синтезироваться в тканях головного мозга и регулировать клеточные функции у животных. Сформулированная в 2002 г. концепция газотрансмиттеров стала отправной точкой для развития нового направления в изучении механизмов клеточной регуляции [8]. В целях стимулирования биомедицинских исследований в области газотрансмиттеров и обмена научной информацией в 2011 г. была создана Европейская сеть по газотрансмиттерам [1].

В клетках млекопитающих газотрансмиттеры выполняют сигнальные функции, инициируя физиологические и биохимические изменения, а также участвуя в регуляции и модуляции различных процессов в организме [9–12]. Оксид азота (NO), монооксид углерода (CO) и сероводород (H_2S) долгое время считались токсичными для человека газами. Однако относительно недавно было обнаружено, что эти соединения синтезируются клетками организма и осуществляют аутокринную и паракринную регуляцию в различных органах человека и животных [13]. В настоящее время к газотрансмиттерам также относят диоксид серы (SO_2), который играет важную роль в регуляции функций эндотелиальных клеток и защите их от повреждений [14, 15].

С начала XX в. сероводород (H_2S) был идентифицирован как продукт жизнедеятельности бактерий. В дальнейшем установлена его роль в развитии заболеваний пародонта (связанных с бактериальной флорой полости рта), нарушении функций эпителиальных клеток кишечника (вследствие воздействия энтеральной бактериальной флоры), а также в формировании устойчивости бактерий к антибиотикам. Начиная с 1940-х гг., исследователи в различных областях биологии млекопитающих выявили, что H_2S является продуктом эндогенных ферментативных реакций. Его функции, в частности, в сердечно-сосудистой и нервной системах, стали предметом интенсивного изучения в последние десятилетия [4]. Несмотря на то что кишечная микрофлора продуцирует сероводород, он не попадает в кровоток, поскольку ферменты кишечного эпителия разрушают сульфиды. Этот механизм защищает клетки от воздействия высоких локальных концентраций H_2S и предотвращает его проникновение в системный кровоток [10].

По мнению Wang [11], признание сероводорода газотрансмиттером открывает новые перспективы в изучении процессов сульфирования белков и взаимодействия H_2S с другими газотрансмиттерами. Эти исследования могут пролить свет на патогенез многих заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма сероводорода. В настоящее время установлен синтез сероводорода в тканях экспериментальных животных, что проявляется целым рядом физиологических эффектов в сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной системах [16]. Потребность в экзогенном

источнике H_2S ставит перед исследователями уникальную задачу — поиск химических инструментов, которые могут облегчить изучение этого газа в лабораторных условиях. Соединения, которые разлагаются в ответ на определённый сигнал, высвобождая сульфид водорода, называются донорами сероводорода. Они включают в себя широкий спектр функциональных групп и систем доставки, некоторые из которых имитируют строго контролируемое эндогенное происхождение в ответ на определённые биологически значимые условия [17].

В то же время сульфидная (сероводородная) бальнеотерапия давно и успешно применяется в санаторно-курортной практике. Лечебные свойства сульфидных минеральных вод признаны медицинским сообществом, а курорты, использующие их для общих и местных ванн, орошений, аппликаций и других процедур (Бакирово, Красноусольск, Горячий Ключ, Сочи, Пятигорск, Талпи, Усть-Качка, Хилово, Ключи, Кемери и др.), пользуются заслуженной популярностью [18]. Терапевтический эффект сульфидных минеральных вод традиционно связывают с действием экзогенного сероводорода.

Цель исследования. Обоснование возможной роли сульфидной минеральной воды как донора сигнальных молекул газотрансмиттера сероводорода, инициирующих терапевтический эффект.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён систематический обзор научной литературы. Анализ публикаций за последние 20 лет осуществляли с использованием электронных баз данных РИНЦ, PubMed, Google Scholar и Medline. Поиск проводили по ключевым словам «gas transmitter» (газотрансмиттер), «hydrogen sulfide» (сероводород), «hydrogen sulfide donors» (доноры сероводорода) и «hydrogen sulfide balneotherapy» (сульфидная бальнеотерапия). Критерии включения в обзор: соответствие дизайну научных исследований, формат систематического обзора, наличие подробных аннотаций с результатами исследований. В результате поиска было отобрано 63 публикации, наиболее релевантных теме исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сульфидные (сероводородные) минеральные воды могут служить одним из источников сероводорода. Эти воды издавна привлекали внимание людей своим специфическим «запахом тухлых яиц» и приписываемыми сере и её соединениям лечебными свойствами [19]. Сульфидные минеральные воды представляют собой природные воды с различной минерализацией и ионным составом, содержащие более 10 мг/л общего сероводорода. В зависимости от концентрации H_2S выделяют слабосероводородные воды (10–50 мг/л), воды средней концентрации (50–100 мг/л), крепкие (100–250 мг/л) и очень крепкие (более 250 мг/л) воды [20].

Сульфидная бальнеотерапия применяется в санаторно-курортной практике уже более 150 лет. В России одним из наиболее известных источников сульфидных минеральных вод является Мацеста. Сероводородная минеральная вода служит основным лечебным фактором на бальнеологическом курорте Сочи, дата основания которого 15 сентября 1902 г. В этот день у естественного источника серных вод была пробурена первая скважина и построена бальнеолечебница [21].

Многолетний опыт изучения сульфидных минеральных вод привёл к необходимости систематизации накопленных данных. Эту задачу выполнил В.М. Куканов, опубликовав в 1968 г. монографию «Процессы формирования сероводородных вод типа Мацеста» [22]. Применение сульфидной бальнеотерапии в санаторно-курортном лечении позволило определить оптимальные параметры проведения процедур (периодичность, кратность, продолжительность, сезонность, совместимость с другими методами лечения), а также оптимальную концентрацию сероводорода в ваннах. В практике сероводородной бальнеотерапии встречаются случаи непереносимости сульфидных ванн, связанные как с бальнеологической реакцией, так и с токсическим действием сероводорода [20].

Большинство исследователей рассматривают реакцию организма на бальнеопроцедуру как физиологически закономерный процесс адаптации к изменению условий окружающей среды и воздействию комплекса химических, термических и механических факторов минеральных вод. Эта сложная приспособительная реакция, проявляющаяся рядом физиологических, биохимических, биофизических, иммунологических и других изменений, имеет оздоровительную направленность и

лежит в основе терапевтического действия бальнеологических процедур, не требуя медикаментозной коррекции [23].

Терапевтический эффект наружного применения сульфидных вод обусловлен прежде всего наличием в них свободного сероводорода, обладающего высокой химической активностью и оказывающего значительное влияние на метаболизм. Кроме того, минеральная вода содержит серу, сульфаны (полисероводороды), циклические и линейные полиядерные сероорганические соединения (полисульфиды — ионная форма сульфанов), а также диалкилполисульфиды [24, 25]. Сероводород проникает в организм из воды через кожу, слизистые оболочки и дыхательные пути. Время циркуляции H_2S в крови очень короткое, так как он быстро окисляется в печени и выводится из организма в виде сульфатов [19]. Антиоксидантными свойствами обладают не только сульфидные воды, но и соли минеральной воды, которые содержат только полисульфиды [26].

Сероводород способствует увеличению содержания сульфгидрильных и дисульфидных групп, активирует глутатион и ферментные системы, повышает энергетический потенциал клеток и тканей, стимулирует регенерацию, нормализует процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе. Влияние сульфидных вод на обменные процессы и активность сульфгидрильных групп, входящих в состав многих ферментов, обусловлено непосредственным участием сероводорода и его соединений в биохимических реакциях. Терапевтический эффект сульфидных вод связывают с проникновением H_2S и продуктов его метаболизма в микроциркуляторное русло и их воздействием на эндотелий капилляров [27–29].

Теоретической основой для применения сульфидной бальнеотерапии послужили работы профессоров В.И. Сухарева и З.Н. Гржебина, которые в 1940-х гг. возглавляли кожную клинику Сочинского бальнеологического института. Они изучали влияние сероводородной минеральной воды на патологические процессы в коже. Оба учёных отмечали стимулирующее воздействие мацестинской сероводородной минеральной воды на функциональное состояние соединительной ткани [30].

Установлено, что изменения внутриклеточного метаболизма зависят от концентрации сероводорода. Это является одной из основных причин снижения терапевтического эффекта при его высоких концентрациях. Низкие и средние концентрации сероводорода (25–150 мг/л) способствуют увеличению потребления кислорода митохондриями, тогда как высокие концентрации (300–400 мг/л) приводят к разобщению процессов тканевого дыхания и фосфорилирования [13]. Низкие концентрации H_2S обладают цитопротекторным действием, в то время как высокие проявляют цитотоксичность. В наномолярных концентрациях сероводород действует как цитопротектор в митохондриях, поддерживая энергетический метаболизм, служа субстратом для дыхательной цепи, предотвращая апоптоз и стимулируя митохондриальный биогенез [31]. При более высоких концентрациях H_2S подавляет дыхательную цепь, связываясь с цитохромоксидазой и ингибируя её активность [32].

Известно, что воздействие сероводородной минеральной воды на кожу пациентов стимулирует образование провоспалительных цитокинов. В местах непосредственного контакта минеральной воды с кожей наблюдается расширение кровеносных сосудов и их переполнение кровью. Особенно заметной реакцией, привлекающей внимание как исследователей, так и пациентов, является выраженное покраснение кожи во время сероводородной бальнеотерапии. Гиперемия кожи носит фазный характер и включает стадии активной гиперемии, последующей ишемии и восстановления нормальной окраски. Развитие и интенсивность гиперемии зависят от концентрации сероводорода в воде и особенностей микроциркуляции у пациента [29].

Токсические осложнения сероводородной бальнеотерапии, в том числе возникающие при самолечении без медицинского контроля [20], по своим проявлениям схожи с синдромом системной воспалительной реакции. Этот синдром, обычно вызванный дисбалансом про- и противовоспалительных реакций организма, индуцированных эндо- и экзотоксинами микроорганизмов, цитокинами и медиаторами при сепсисе, может быть также обусловлен неинфекционными факторами [33], включая такой мощный восстановитель, как сероводород (H_2S). Сульфидные минеральные воды считаются одним из наиболее эффективных бальнеологических факторов, применяемых для реабилитации пациентов после термических ожогов. Санаторно-курортное лечение, включающее сульфидную бальнеотерапию в сочетании с лечебной физкультурой и другими курортными факторами, способствует осветлению поражённых участков кожи, уменьшению ощущения натяжения и напряжения рубцов, повышению их эластичности, увеличению объёма движений в суставах и восстановлению тактильной чувствительности [30].

Активируя полиморфно-ядерные моонуклеары, сероводород стимулирует репаративную регенерацию и упорядочивает структуру коллагеновых волокон в рубцовой ткани, повышая её растяжимость и эластичность. Это связано со способностью H_2S модифицировать белки путём разрыва дисульфидных связей. Предположительно, такая химическая модификация белков, в частности коллагена, включая сульфгидрирование (присоединение атома серы к тиоловой группе), приводит к изменению конформации белковых молекул и их функциональной активности [34].

Основными механизмами действия сероводорода являются модификация протеинов и образование полисульфидов [8, 16, 35, 36]. Будучи сильным восстановителем, он способен разрывать дисульфидные связи. Другим механизмом действия является присоединение атома серы к тиоловой группе (сульфгидрирование). Такая химическая модификация белков приводит к изменению их конформации и, как следствие, функциональной активности. Изменение конформации обусловлено вращением вокруг одной или нескольких одинарных сигма-связей, что приводит к новому пространственному расположению атомов в молекуле. Кроме того, мишенями для H_2S в клетке могут быть ионные каналы, мембранные и внутриклеточные ферменты, различные белки и другие молекулы [34].

Эндогенный сероводород продуцируется тремя ферментами: цистатионин-β-синтазой (CBS), цистатионин-γ-лиазой (CSE) и 3-меркаптопируватсульфотрансферазой (3MST). Предполагается, что в центральной нервной системе H_2S образуется преимущественно в астроцитах нейроглии при участии CBS, а в нейронах — при участии 3MST. Считается, что сероводород играет важную роль в когнитивных процессах, формировании памяти, регуляции сердечно-лёгочной деятельности и нейропротекции. Есть основания полагать, что в периферической нервной системе H_2S участвует в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой, дыхательной и пищеварительной систем, а также в процессах обезболивания и воспаления [37].

Наряду с увеличением числа публикаций, посвящённых биологической роли H_2S , активно ведутся поиски доноров сероводорода, которые могли бы использоваться в качестве исследовательских инструментов и потенциальных лекарственных средств. Это привело к разработке различных стратегий высвобождения данного газотрансммитера. Во многих исследованиях на модельных системах применяют прямую ингаляцию газообразного сероводорода или водные растворы гидросульфида натрия ($NaSH$) и сульфида натрия (Na_2S), а также полисульфиды (H_2S_n) [38]. Однако такие подходы не воспроизводят процессы эндогенного образования H_2S . Это явное несоответствие подчёркивает необходимость разработки более эффективных доноров сероводорода [39].

Levinn и соавт. [39] впервые предложили использовать соединения, высвобождающие карбонилсульфид (COS), в качестве нового класса доноров эндогенного сероводорода. Этот подход, вдохновлённый широко применяемой стратегией пролекарств на основе карбаматов, основан на использовании самоиммолизирующихся тиокарбаматов для контролируемого высвобождения COS . В свою очередь, COS быстро превращается в H_2S под действием широко распространённого фермента карбоангидразы (CA).

Низкие эндогенные концентрации сероводорода затрудняют точное определение его биологических функций. Именно поэтому для изучения физиологической роли H_2S используют методы экзогенной доставки этого газа в клетки и ткани экспериментальных животных. Необходимость в экзогенных источниках H_2S ставит перед исследователями задачу разработки специальных химических инструментов, облегчающих изучение сероводорода в лабораторных условиях. Доноры сероводорода — это соединения, способные высвободить H_2S в ответ на определённый стимул. Они характеризуются разнообразием функциональных групп и систем доставки. Некоторые доноры имитируют строго регулируемые процессы эндогенного образования H_2S в ответ на специфические биологические сигналы [17].

Несмотря на обилие публикаций, посвящённых сероводороду, наше понимание его роли в нормальных и патологических процессах остаётся неполным [13]. Тонкая регуляция синтеза и метаболизма эндогенного H_2S критически важна для поддержания оптимальной функции клеток, поскольку как избыточное образование, так и дефицит сероводорода могут способствовать развитию заболеваний. Нарушения регуляции пути обратного трансульфирования, в результате которого образуется H_2S , наблюдаются при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона и болезнь Альцгеймера. В связи с этим применение доноров сероводорода или стимуляция обратного трансульфирования показали свою эффективность в лечении этих нейродегенеративных состояний [40].

Болезнь Альцгеймера — распространённое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим снижением когнитивных функций, изменением личности и различными нейропсихиатрическими симптомами. Патогенез болезни Альцгеймера связан с апоптозом и повреждением нейронов, вызванными отложением бета-амилоида и окислительным стрессом [41–44]. Уровень сероводорода (H_2S) в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера ниже, чем у здоровых людей того же возраста [45]. В экспериментальной модели сосудистой деменции у крыс наблюдалось снижение уровня H_2S в плазме крови. Внутривенное введение NaHS (донора H_2S) обеспечивало нейропротекцию и улучшало показатели обучения и памяти в поведенческих тестах [46]. Другое исследование показало, что применение сероводородной минеральной воды в клинике замедляло прогрессирование болезни Альцгеймера [47]. Благоприятное влияние сероводорода на когнитивные функции, пространственное восприятие и память, а также его нейропротекторные эффекты, продемонстрированные как в экспериментах на крысах [41, 44], так и в клинических исследованиях [48], дают основания рассчитывать на успех в борьбе с болезнью Альцгеймера.

Болезнь Паркинсона — это хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся дегенерацией дофаминергических нейронов в чёрной субстанции среднего мозга и образованием телец Леви в цитоплазме выживших нейронов [49, 50]. Результаты экспериментальных исследований на животных показали, что ингаляция или инъекции доноров H_2S предотвращали развитие нарушений, характерных для болезни Паркинсона [51–54].

Черепно-мозговая травма является одной из ведущих причин смерти в мире. Нарушения памяти и когнитивные дисфункции — два распространённых последствия черепно-мозговых травм. Быстрое и чрезмерное образование свободных радикалов кислорода также связано с вторичным повреждением нейронов [55, 56]. Karimi и соавт. [55] продемонстрировали нейропротекторный эффект внутрибрюшинного введения NaHS при нарушениях памяти, вызванных черепно-мозговыми травмами у крыс. Zhang и соавт. [57] выявили нейромодулирующее действие сероводорода: инъекции гидросульфида натрия уменьшали объём поражения головного мозга. Нейропротекторный эффект NaHS был также показан при других патологических состояниях [58–61]. Эти результаты подтверждаются данными об изменении уровней CBS и сероводорода в различных отделах головного мозга в экспериментальных моделях черепно-мозговой травмы [59].

Болезнь Хантингтона — наследственное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся нейротоксичностью, поведенческими расстройствами, нарушением координации движений и окислительным стрессом. Paul и соавт. [40, 62] показали, что в экспериментальных моделях болезни Хантингтона наблюдается снижение уровня цистатионин- γ -лиазы (CSE) в тканях млекопитающих. Дефицит этого фермента, участвующего в биосинтезе цистеина, приводит к снижению продукции эндогенного сероводорода, дегенерации нейронов и прогрессированию заболевания.

Недавние исследования показали, что у пациентов с синдромом Дауна уровень фермента цистатионин- β -синтазы (CBS) выше, чем у здоровых людей. Предполагается, что избыточная экспрессия CBS является причиной когнитивных нарушений у детей с этой хромосомной патологией и может способствовать развитию болезни Альцгеймера в зрелом возрасте. Кроме того, избыточная продукция H_2S также ассоциирована с этилмалоновой энцефалопатией [63].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сульфидные (сероводородные) минеральные воды представляют собой важную группу вод со специфическим химическим составом, широко и эффективно применяемых в бальнеологии. Они характеризуются наличием сероводорода, который может присутствовать в свободном (молекулярном), полусвязанном (гидросульфид-ион) и связанном (сульфид-ион) состояниях. Признание сероводорода газотрансмиттером открывает новые возможности для фармакологических исследований и разработки препаратов, регулирующих метаболизм и концентрацию H_2S в тканях и органах при различных заболеваниях.

Опубликованные данные свидетельствуют о важной роли эндогенного сероводорода в физиологии и патологии человека и животных. Несмотря на продолжающиеся дискуссии относительно сигнальных путей, полезных и вредных эффектов газотрансмиттеров, их участие в межклеточной коммуникации является общепризнанным фактом. Изучение этих молекул, особенно их роли в центральной нервной системе, находится на начальном этапе. Дальнейшие исследования должны быть сосредоточены на изучении комбинированного действия газотрансмиттеров и выяснении

сигнальных путей, связанных с их антагонистическими эффектами. Это позволит разработать новые терапевтические подходы к лечению различных неврологических заболеваний.

Анализ литературы показывает, что сульфидная минеральная вода может служить источником сигнальных молекул сероводорода, а эффективность бальнеотерапии подтверждает её терапевтическую ценность. Концепция газотрансмиттеров потребует пересмотра показаний и противопоказаний к сульфидной бальнеотерапии, а также корректировки параметров бальнеологических процедур. С учётом того, что газотрансмиттеры являются регуляторами и медиаторами клеточной активности и могут влиять на функционирование всего организма, включая головной мозг, эмоциональное состояние и поведение, можно ожидать расширения спектра применения бальнеотерапии и включения новых нозологических форм в перечень показаний к данному методу лечения.

В связи с востребованностью сероводородной бальнеотерапии в настоящее время актуальными задачами остаются изучение результатов её применения, разработка новых лечебных комплексов на основе сульфидных минеральных вод и профилактика возможных осложнений. Эти исследования могут стать отправной точкой для развития приоритетного направления в бальнеологии — изучения механизмов клеточной сигнализации в рамках фундаментальных и прикладных научных исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Л.С. Ходасевич — концепция и дизайн исследования; А.В. Полякова — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведения исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. L.S. Khodasevich — study conception and design; A.V. Polyakova — data collection, analysis and interpretation of results, writing of the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, conduct of the study, and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Funding sources. No funding.

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. In creating this work, the authors did not use previously published information (text, illustrations, data).

Data availability statement. The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, and no new data was collected or created.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an unsolicited basis and reviewed according to the usual procedure. Two external reviewers, a member of the editorial board, and the scientific editor of the publication participated in the review.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Panthi S, Manandhar S, Gautam K. Hydrogen sulfide, nitric oxide, and neurodegenerative disorders. *Transl. Neurodegener.* 2018;7:3. doi: 10.1186/s40035-018-0108-x
2. Tarasov VN, Chelnokova NV, Tarasova VA. Possible risk factors for workers during drilling, production and processing of natural gas with high hydrogen sulfide content. *Advances in current natural sciences.* 2007;(10):130–133. (In Russ.) EDN: IJKUQL
3. Shefa U, Kim MS, Jeong NY, Jung J. Antioxidant and cell-signaling functions of hydrogen sulfide in the central nervous system. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:1873962. doi: 10.1155/2018/1873962
4. Szabo C. A timeline of hydrogen sulfide (H₂S) research: from environmental toxin to biological mediator. *Biochem Pharmacol.* 2018;149:5–19. doi: 10.1016/j.bcp.2017.09.010
5. Muravyov AV. The role of gas mediators (CO, NO and H₂S) in the regulation of blood circulation: analysis of the participation of blood cell microrheology. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2021;20(1):91–99. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-91-99 EDN: LMZFPV
6. Urazaev AKh, Zefirov AL. Physiological role of a nitric oxide. *Progress in Physiological Science.* 1999;30(1):63–72. EDN: MQDTQX
7. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res.* 1987;61(6):866–879. doi: 10.1161/01.res.61.6.866
8. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol Rev.* 2012;92(2):791–896. doi: 10.1152/physrev.00017.2011
9. Gadalla MM, Snyder SH. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter. *J Neurochem.* 2010;113(1):14–26. doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06580.x
10. Wang R. *Signal transduction and the gasotransmitters. NO, CO and H₂S in Biology and Medicine.* Humana Totowa, NJ; 2004. 378 p. doi: 10.1007/978-1-59259-806-9
11. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter? *FASEB J.* 2002;16(13):1792–1798. doi: 10.1096/fj.02-0211hyp
12. Gusakova SV, Smaglyi LV, Birulina YuG, et al. Molecular mechanisms of action of gas transmitters NO, CO and H₂S in smooth muscle cells and effect of NO-generating compounds (nitrates and nitrites) on average life expectancy. *Progress in Physiological Science.* 2017;48(1):24–52. EDN: YKVEDH
13. Sitdikova GF, Yakovlev AV, Zefirov AL. Gasotransmitters: from the toxic effects to the regulation of cellular function and clinical application. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2014;13(6):185–200. doi: 10.20538/1682-0363-2014-6-185-200 EDN: THUWPB
14. Huang YQ, Jin HF, Zhang H, et al. Interaction among hydrogen sulfide and other gasotransmitters in mammalian physiology and pathophysiology. In: Zhu YC, editor. *Advances in Hydrogen Sulfide Biology. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer, Singapore; 2021;1315. doi: 10.1007/978-981-16-0991-6_9
15. Zhang D, Wang X, Tian X, et al. The increased endogenous sulfur dioxide acts as a compensatory mechanism for the downregulated endogenous hydrogen sulfide pathway in the endothelial cell inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:882. doi: 10.3389/fimmu.2018.00882
16. Łowicka E, Bętkowski J. Hydrogen sulfide (H₂S) — the third gas of interest for pharmacologists. *Pharmacol Rep.* 2007;59(1):4–24.
17. Powell CR, Dillon KM, Matson JB. A review of hydrogen sulfide (H₂S) donors: chemistry and potential therapeutic applications. *Biochem Pharmacol.* 2018;149:110–123. doi: 10.1016/j.bcp.2017.11.014
18. Olefirenko VT. Water-heat therapy. Moscow: Medicine; 1970. 208 p. (In Russ.)
19. Manshina NV. Balneology for all. For health to the resort. Moscow: Veche; 2007. 589 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-9533-2354-3

20. Khodasevich LS. The toxic complications of hydrogen sulfide-based balneotherapy in the spa and health resort practice. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Exercise Therapy*. 2015;92(5):61–66. doi: 10.17116/kurort2015561-66 EDN: VIYXWL
21. Pastushenko YuN. Mineral waters of the federal resort of Sochi. Sochi; 2006. 218 p. (In Russ.) ISBN: 5-7588-0423-1
22. Khodasevich LS, Utekhina VP, Ryzhkov NT. The 100th anniversary of vasily mikhailovich kukanov's birth (1904–1978). *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2004;(6):49–50. EDN: OJKMXV
23. Luzgina NG, Shkurupy VA, Potapova OV, Devizorova OV. Pathogenetic features of balneological response in patients with atopic dermatitis on intake of natural high mineralized water during medical rehabilitation. *Russian Journal of Allergy*. 2009;(6):18–25. EDN: KYOMLX
24. Kamyshny AJr, Ekeltchik I, Gun J, Lev O. Method for the determination of inorganic polysulfide distribution in aquatic systems. *Anal Chem*. 2006;78(8):2631–2639. doi: 10.1021/ac051854a
25. Khutoryanskii VA, Smirnov AI, Matveev DA. The determination of molecular sulphur in Matsesta mineral water and its analog Novonukutskaya mineral water. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2014;91(6):48–51. EDN: TKIMLJ
26. Prandelli C, Parola C, Buizza L, et al. Sulphurous thermal water increases the release of the anti-inflammatory cytokine IL-10 and modulates antioxidant enzyme activity. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(3):633–646. doi: 10.1177/039463201302600307
27. Tsopikov AS, Kuznetsov VM. Use of Matsesta irrigations in the complex treatment of patients with post-burn keloid scars: Information and methodological letter. Sochi, 1986. 13 p. (In Russ.)
28. Ibadova GD. Medical rehabilitation of patients with osteoarthritis at the resort of Sochi. Sochi: RIO SGUTiKD; 2005. (In Russ.)
29. Kurtaev OSh, Grechkina ZF, Khodasevich LS. Effects of hydrosulfide balneotherapy on microcirculation in arterial hypertension. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2004;(4):4–7. EDN: OJJJFN
30. Khodasevich LS, Mironov VI, Rassokha IA, et al. Hydrogen sulfide balneotherapy in comprehensive sanatorium-resort treatment of post-burn scars in children. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2024;101(3):32–40. doi: 10.17116/kurort202410103132 EDN: RLKEDD
31. Murphy B, Bhattacharya R, Mukherjee P. Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease. *FASEB J*. 2019;33(12):13098–13125. doi: 10.1096/fj.201901304R
32. Nicholls P, Marshall DC, Cooper CE, Wilson MT. Sulfide inhibition of and metabolism by cytochrome c oxidase. *Biochem Soc Trans*. 2013;41(5):1312–1316. doi: 10.1042/BST20130070
33. Bobrovitsky IP, Khodasevich LS, Ibadova GD, Kurtaev OSh. Mechanism of action of hydrogen sulphide balneotherapy in the light of knowledge about systemic inflammatory response. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2005;(3):47–52. EDN: OJKNZN
34. Hermann A, Sitdikova GF, Weiger T. Gase als zellulare Signalstoffe. *Biol Unserer Zeit*. 2010;40(3):185–193. doi: 10.1002/biuz.201010422
35. Kimura H. Hydrogen sulfide (H₂S) and Polysulfide (H₂S_n) signaling: the first 25 years. *Biomolecules*. 2021;11(6):896. doi: 10.3390/biom11060896
36. Tikhomirova IA, Petrochenko EP, Petrochenko AS. Hydrogen sulfide as a signaling molecule in the cardiovascular system. *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2021;20(1):5–16. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-1-5-16 EDN: BRKKMZ
37. Rong W, Kimura H, Grundy D. The neurophysiology of hydrogen sulfide. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2011;10(2):109–117. doi: 10.2174/187152811794776295
38. Kimura H. Hydrogen Sulfide (H₂S)/polysulfides (H₂S_n) signalling and TRPA1 channels modification on sulfur metabolism. *Biomolecules*. 2024;14(1):129. doi: 10.3390/biom14010129
39. Levinn CM, Cerda MM, Pluth MD. Development and application of carbonyl sulfide-based donors for H₂S delivery. *Acc Chem Res*. 2019;52(9):2723–2731. doi: 10.1021/acs.accounts.9b00315
40. Paul BD, Snyder SH. Gasotransmitter hydrogen sulfide signaling in neuronal health and disease. *Biochem Pharmacol*. 2018;149:101–109. doi: 10.1016/j.bcp.2017.11.019
41. Gong QH, Wang Q, Pan LL, et al. Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment: a pro-inflammatory pathway in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;96(1):52–58. doi: 10.1016/j.pbb.2010.04.006

42. Tang XQ, Yang CT, Chen J, et al. Effect of hydrogen sulphide on beta-amyloid-induced damage in PC12 cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008;35(2):180–186. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04799.x
43. Fan H, Guo Y, Liang X, et al. Hydrogen sulfide protects against amyloid beta-peptide induced neuronal injury via attenuating inflammatory responses in a rat model. *J Biomed Res*. 2013;27(4):296–304. doi: 10.7555/JBR.27.20120100
44. Xuan A, Long D, Li J, et al. Hydrogen sulfide attenuates spatial memory impairment and hippocampal neuroinflammation in β -amyloid rat model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2012;9:202. doi: 10.1186/1742-2094-9-202
45. Eto K, Asada T, Arima K, et al. Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293(5):1485–1488. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00422-9
46. Zhang LM, Jiang CX, Liu DW. Hydrogen sulfide attenuates neuronal injury induced by vascular dementia via inhibiting apoptosis in rats. *Neurochem Res*. 2009;34(11):1984–1992. doi: 10.1007/s11064-009-0006-9
47. Giuliani D, Ottani A, Zaffe D, et al. Hydrogen sulfide slows down progression of experimental Alzheimer's disease by targeting multiple pathophysiological mechanisms. *Neurobiol Learn Mem*. 2013;104:82–91. doi: 10.1016/j.nlm.2013.05.006
48. Schreier SM, Muellner MK, Steinkellner H, et al. Hydrogen sulfide scavenges the cytotoxic lipid oxidation product 4-HN. *Neuroto Res*. 2010;17(3):249–256. doi: 10.1007/s12640-009-9099-9
49. Zhang JY, Ding YP, Wang Z, et al. Hydrogen sulfide therapy in brain diseases: from bench to bedside. *Med Gas Res*. 2017;7(2):113–119. doi: 10.4103/2045-9912.208517
50. Kida K, Ichinose F. Hydrogen sulfide and neuroinflammation. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;230:181–189. doi: 10.1007/978-3-319-18144-8_9
51. Kida K, Yamada M, Tokuda K, et al. Inhaled hydrogen sulfide prevents neurodegeneration and movement disorder in a mouse model of Parkinson's disease. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(2):343–352. doi: 10.1089/ars.2010.3671
52. Hu LF, Lu M, Tiong CX, et al. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide on Parkinson's disease rat models. *Aging Cell*. 2010;9(2):135–146. doi: 10.1111/j.1474-9726.2009.00543.x
53. Xie L, Hu LF, Teo XQ, et al. Therapeutic effect of hydrogen sulfide-releasing L-Dopa derivative ACS84 on 6-OHDA-induced Parkinson's disease rat model. *PLoS One*. 2013;8(4):e60200. doi: 10.1371/journal.pone.0060200
54. Cao X, Cao L, Ding L, Bian JS. A new hope for a devastating disease: hydrogen sulfide in parkinson's disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(5):3789–3799. doi: 10.1007/s12035-017-0617-0
55. Karimi SA, Hosseinmardi N, Janahmadi M, et al. The protective effect of hydrogen sulfide (H_2S) on traumatic brain injury (TBI) induced memory deficits in rats. *Brain Res Bull*. 2017;134:177–182. doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.07.014
56. Borgens RB, Liu-Snyder P. Understanding secondary injury. *Q Rev Biol*. 2012;87(2):89–127. doi: 10.1086/665457
57. Zhang M, Shan H, Wang T, et al. Dynamic change of hydrogen sulfide after traumatic brain injury and its effect in mice. *Neurochem Res*. 2013;38(4):714–725. doi: 10.1007/s11064-013-0969-4
58. Dai HB, Xu MM, Lv J, et al. Mild hypothermia combined with hydrogen sulfide treatment during resuscitation reduces hippocampal neuron apoptosis via NR2A, NR2B, and PI3K-Akt signaling in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. *Mol Neurobiol*. 2016;53(7):4865–4873. doi: 10.1007/s12035-015-9391-z
59. Li T, Liu H, Xue H, et al. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide against early brain injury and secondary cognitive deficits following subarachnoid hemorrhage. *Brain Pathol*. 2017;27(1):51–63. doi: 10.1111/bpa.12361
60. Yonezawa D, Sekiguchi F, Miyamoto M, et al. A protective role of hydrogen sulfide against oxidative stress in rat gastric mucosal epithelium. *Toxicology*. 2007;241(1-2):11–18. doi: 10.1016/j.tox.2007.07.020
61. Chu QJ, He L, Zhang W, et al. Hydrogen sulfide attenuates surgical trauma-induced inflammatory response and cognitive deficits in mice. *J Surg Res*. 2013;183(1):330–336. doi: 10.1016/j.jss.2012.12.003
62. Paul BD, Sbodio JI, Xu R, et al. Cystathionine γ -lyase deficiency mediates neurodegeneration in Huntington's disease. *Nature*. 2014;509(7498):96–100. doi: 10.1038/nature13136

63. Kimura H, Shibuya N, Kimura Y. Hydrogen sulfide is a signaling molecule and a cytoprotectant. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17(1):45–57. doi: 10.1089/ars.2011.4345

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

*Автор, ответственный за переписку	*Corresponding author
*Ходасевич Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор; адрес: 354000, Россия, г. Сочи, ул. Пластунская, 94; ORCID: 0000-0003-4676-0972; eLibrary SPIN: 3732-6794; e-mail: nic_kir@mfil.ru	*Leonid S. Khodasevich, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; address: Krasnodar Region, 94 Plastunskaya St., Sochi, Russia, 354000; ORCID: 0000-0003-4676-0972; eLibrary SPIN: 3732-6794; e-mail: nic_kir@mfil.ru
Полякова Антонина Валентиновна, канд. биол. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-1796-4546; eLibrary SPIN: 3748-9802; e-mail: av-polyakova@list.ru	Antonina V. Polyakova, Cand. Sci (Biology), Assistant Professor; ORCID: 0000-0003-1796-4546; eLibrary SPIN: 3748-9802; e-mail: av-polyakova@list.ru

Accepted for publication