

Осипенко Марина Дмитриевна

Кафедра патологической физиологии,
Астраханский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
julia_porova99@bk.ru

Marina D. Osipenko

Department of Pathological Physiology,
Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,

РОЛЬ ГАЗООБРАЗНЫХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ПОЛЛЮТАНТОВ В РАЗВИТИИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ВОСПАЛЕНИЯ И ДИСБАЛАНСА ЖЕЛЕЗА

THE ROLE OF GASEOUS SULFUR-CONTAINING POLLUTANTS IN THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS, INFLAMMATION AND GLANDULAR IMBALANCE

Аннотация. Газообразные соединения серы присутствуют в выбросах металлургии, энергетики, нефтегазовой переработки и химических производств. Их влияние на здоровье не ограничивается раздражением дыхательных путей: повреждение эпителия сопровождается истощением тиолов, образованием активных форм кислорода, активацией воспалительных сигналов и изменением распределения железа между плазмой и клеточными депо.

Цель статьи - описать механизмы, связывающие диоксид серы SO_2 , сероводород H_2S и другие летучие соединения серы с окислительным стрессом, воспалением и дисбалансом железа.

Практическое значение состоит в комплексной оценке респираторных, сосудистых, неврологических и кроветворных эффектов с учетом дозы, антиоксидантного резерва и исходного статуса железа.

Ключевые слова: диоксид серы, сероводород, сероуглерод, окислительный стресс, воспаление, гепсидин, ферропортин, железо, ферроптоз.

Annotation. Gaseous sulfur compounds are present in emissions from metallurgy, energy, oil and gas processing, and chemical industries. Their effect on health is not limited to the splitting of the respiratory tract.: The restoration of the epithelium is accompanied by the depletion of thiols, the formation of reactive oxygen species, the activation of inflammatory signals and a change in the distribution of the gland between plasma and cellular depots.

The purpose of the article is to describe the mechanisms linking sulfur dioxide so_2 , hydrogen sulfide $h.s$ and other volatile sulfur compounds with oxidative stress, inflammation and iron imbalance.

The practical significance consists in a comprehensive assessment of respiratory, vascular, neurological and hematopoietic effects, taking into account the dose, antioxidant reserve and baseline status of iron.

Keywords: sulfur dioxide, hydrogen sulfide, carbon disulfide, oxidative stress, inflammation, hepcidin, ferroportin, iron, ferroptosis.

Введение.

Газообразные серосодержащие поллютанты неоднородны по растворимости и органам-мишеням. Диоксид серы быстро поглощается слизистой верхних и средних дыхательных путей, превращаясь в бисульфитные и сульфитные формы. Раздражение рецепторов, изменение мукоцилиарного клиренса и повреждение межклеточных контактов создают условия для бронхоспазма и повышенной проницаемости эпителия. Российский обзор связывает продолжительную или интенсивную экспозицию диоксида серы SO_2 с заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой, иммунной и кроветворной систем [4].

Воздействие загрязненного воздуха не ограничивается бронхами. Окислительно модифицированные молекулы и цитокины поступают в кровоток, нарушая функцию эндотелия, сосудистый тонус и гемостаз. Связь воздушного загрязнения с сердечно-сосудистой смертностью подчеркивает системный характер риска [8]. Центральным звеном считается окислительный стресс, возникающий при избытке активной формы кислорода ROS относительно глутатионовой и ферментативной защиты [3].

Активные формы кислорода изменяют редокс-чувствительные белки и активируют ядерный фактор каппа-В (NF- κ B). Этот транскрипционный фактор регулирует экспрессию интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), хемокинов и молекул адгезии, поэтому поддерживает переход от первичного повреждения эпителия к устойчивому воспалительному ответу. При заболеваниях дыхательной системы NF- κ B рассматривается как важный узел нейроиммуноэндокринной регуляции [2].

Воспаление тесно связано с обменом железа. IL-6 через янус-киназа 2 сигнальный преобразователь и активатор транскрипции 3 (JAK2-STAT3) повышает синтез гепсидина, который вызывает интернализацию ферропортина. Выход железа из эритроцитов и макрофагов уменьшается, а внутриклеточная секвестрация возрастает [5]. Ферритин одновременно служит депо и белком острой фазы, поэтому его повышение не исключает недостатка железа для эритропоэза, необходимы насыщение трансферрина и растворимый рецептор трансферрина [6].

При повреждении ферритина и лизосом часть железа переходит в лабильный пул. Ион двухвалентного железа (Fe^{2+}) вступает в реакцию Фентона с пероксидом водорода и формирует гидроксильные радикалы. Если система восстановленный глутатион и глутатионпероксидаза 4, т. е. цистин-GSH-GPX4 не нейтрализует фосфолипидные гидропероксиды, возникает ферроптоз [7]. Его характеристика требует совокупности маркеров, а не одного показателя [10]. Связь ферроптоза с воспалительной патологией подтверждает клиническую значимость железозависимого повреждения [1].

Сероводород нельзя описывать только как токсический газ. В малых эндогенных количествах он участвует в персульфидировании белков, поддержании GSH и регуляции ядерному фактору 2, родственному эритроидному фактору 2 (Nrf2). При высокой ингаляционной дозе сероводорода блокирует цитохром-с-оксидазу, вызывает тканевую гипоксию и усиливает митохондриальное образование активной формы кислорода.

Материалы и методы.

Для систематизации материала применены сравнительно-токсикологический, биохимический и патофизиологический подходы. Сравнительно-токсикологический подход использован для разграничения свойств диоксида серы SO_2 , сероводорода H_2S , сероуглерода CS_2 и триоксида серы SO_3 . Биохимический подход отражает превращения тиолов, образование активной формы кислорода и реакцию Фентона. Патофизиологический подход объединяет повреждение дыхательного барьера, воспалительную сигнализацию, регуляцию гепсидина и клеточную гибель.

Описание биологических звеньев основано на реально применяемых аналитических методах. Соотношение восстановленный глутатион / окисленный глутатион (GSH/GSSG) и малоновый диальдегид определяют спектрофотометрически или методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), 4-гидроксинonenаль (4-HNE) и цитокины - иммуноферментным анализом, ферритин и растворимый рецептор трансферрина - иммунохимически, насыщение трансферрина - расчетно по сывороточному железу и трансферрину, гепсидин - валидированным иммуноферментным анализом (ИФА) либо масс-спектрометрией. Признаки ферроптоза интерпретируют по сочетанию липопероксидации и доступности железа.

Результаты и обсуждения.

На рисунке 1 первичный контакт газа с эпителием связан с редокс-сдвигом, воспалением и изменением доступности железа. Выраженность звеньев зависит от вещества и дозы.

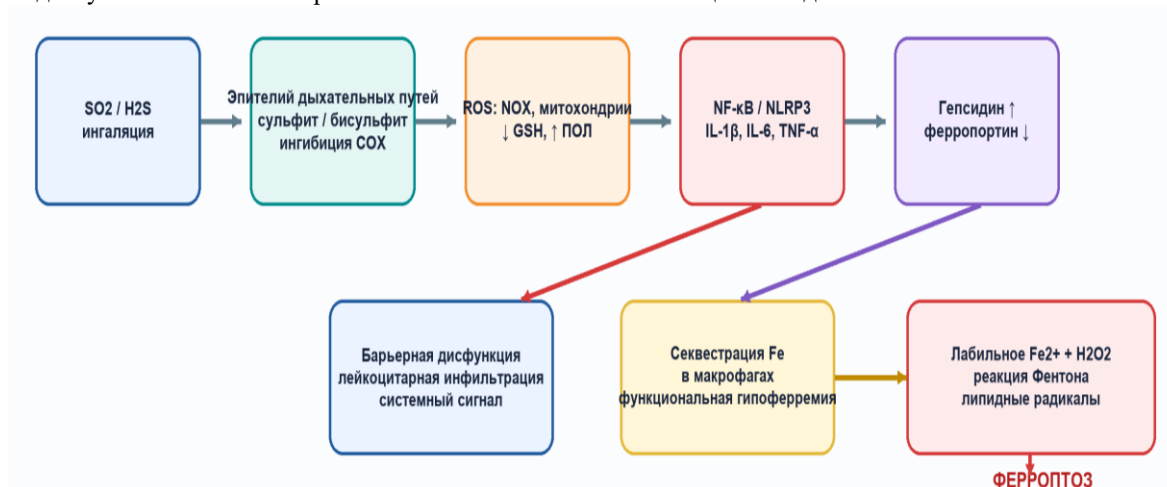


Рисунок 1 - Причинная цепь от ингаляции серосодержащих газов к окислительному стрессу, воспалению и железозависимому повреждению

Истощение GSH и митохондриальные активные формы кислорода активируют NF-κB/NLRP3. Параллельно гепсидин блокирует ферропортин, ограничивает поступление железа в плазму и усиливает клеточную секвестрацию. Поэтому функциональная гипoferремия может сочетаться с каталитически активным железом.

Различия между основными газообразными соединениями серы представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика газообразных серосодержащих поллютантов

Вещество	Первичное взаимодействие	Ведущий механизм	Наиболее вероятные эффекты
Диоксид серы SO_2	Растворение в жидкости дыхательных путей; сульфит и бисульфит	Окисление тиолов, раздражение, ROS, NF-κB	Бронхоспазм, кашель, воспаление эпителия, сосудистые реакции
Сероводород H_2S	Быстрое проникновение; при высокой дозе связывание с митохондриальными ферментами	Ингибция цитохром-с-оксидазы, гипоксия, ROS	Раздражение, головная боль, нейротоксичность, угнетение дыхания

Сероуглерод CS ₂	Липофильное проникновение и образование реакционноспособных метаболитов	Модификация белков, нарушение нейромедиаторного и сосудистого обмена	Полинейропатия, когнитивные и сердечно-сосудистые нарушения
Триоксид серы SO ₃	Быстрая гидратация с образованием аэрозоля серной кислоты	Кислотное повреждение поверхности эпителия и воспаление	Раздражение глаз и дыхательных путей, бронхokonстрикция, отек

Источник: составлено по обобщенным токсикологическим характеристикам серосодержащих соединений и данным о влиянии SO₂ на здоровье [4].

SO₂ и SO₃ преимущественно повреждают барьерные поверхности вследствие высокой реакционной способности во влажной среде. H₂S быстрее вовлекает митохондриальное дыхание, поэтому при значительной дозе сочетает местное раздражение с системной гипоксией. CS₂ благодаря липофильности легче реализует отдаленные нейротоксические и сосудистые эффекты. Общим знаменателем остается способность каждого вещества прямо или косвенно смещать клеточный редокс-баланс.

Для H₂S простая линейная модель «чем больше, тем сильнее один и тот же эффект» неприменима. Перед интерпретацией сероводорода необходимо различать физиологический газотрансмиттер и внешний токсикант; эта дозовая двойственность показана на рисунке 2.

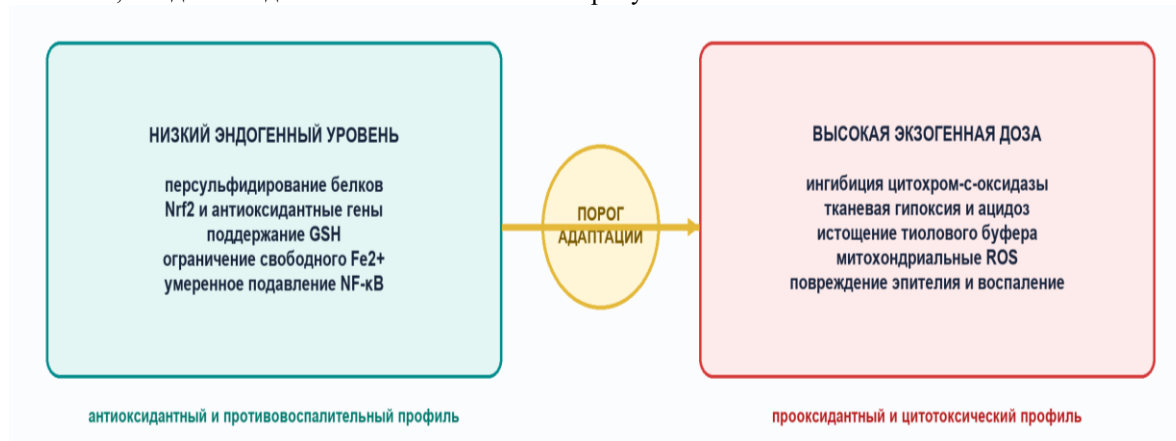


Рисунок 2 - Дозозависимая смена редокс-профиля H₂S от адаптивного к токсическому

Эндогенный H₂S поддерживает персульфидирование редокс-чувствительных белков, Nrf2 и сохранение GSH. Ограничение реакционной доступности железа может ослаблять реакцию Фентона [9]. При высокой внешней концентрации ингибирование цитохром-с-оксидазы уменьшает утилизацию кислорода и усиливает утечку электронов. Порог токсичности зависит от запаса GSH, скорости окисления сульфида, гипоксии и каталитического железа, физиологическая сигнализация не означает безопасности ингаляционной дозы.

Для описания связи между окислительным стрессом, воспалением и обменом железа удобно сопоставлять группы биомаркеров. Таблица 2 показывает ожидаемое направление изменений и ограничения интерпретации.

Таблица 2 - Патофизиологические звенья и показатели дисбаланса железа при прооксидантном воздействии

Звено	Основные показатели	Ожидаемый сдвиг	Биологическое значение	Ограничение
Окислительный стресс	GSH/GSSG, МДА, 4-HNE	GSH/GSSG ↓; продукты ПОЛ ↑	Истощение тиолов и повреждение мембран	Зависит от питания, курения, лекарств
Воспаление	IL-6, IL-1β, TNF-α, CRP	Провоспалительные маркеры ↑	Активация NF-κB и системного ответа	Неспецифично для поллютанта
Доступность железа	Железо, трансферрин, TSAT, sTfR	Железо и TSAT ↓; sTfR вариабелен	Функциональное ограничение эритропоэза	Нужно исключать истинный дефицит
Секвестрация железа	Гепсидин, ферритин, ферропортин	Гепсидин ↑; ферропортин ↓	Удержание Fe в макрофагах и клеточных депо	Ферритин повышается при воспалении
Ферроптоз	GPX4, SLC7A11, ACSL4, липидные пероксиды	GPX4/SLC7A11 ↓; пероксиды ↑	Железозависимое повреждение мембран	Один маркер недостаточен

Источник: составлено по описанию обмена железа, анемии воспаления и ключевых маркеров ферроптоза [10].

Согласованное повышение IL-6 и гепсидина при снижении насыщения трансферрина соответствует функциональному ограничению железа. Однако ферритин может увеличиваться как белок острой фазы, поэтому его нельзя интерпретировать отдельно от CRP и других признаков воспаления [6]. Такая комбинация объясняет, почему тканевая секвестрация железа способна сочетаться с уменьшением его циркулирующей фракции.

Для предположения ферроптоза нужны признаки железозависимого перекисного повреждения, снижение активности GPX4 или доступности цистина и накопление липидных гидропероксидов. Обзор маркеров ферроптоза подчеркивает недостаточность одиночного теста [10]. Биохимическое описание процесса включает участие Fe²⁺, реакцию Фентона и потерю контроля над окислением мембранных фосфолипидов [7].

Воздействие серосодержащих газов проявляется на нескольких уровнях организма.

Дыхательная система первой воспринимает дозу водорастворимых газов. Раздражение, бронхоспазм и нарушение барьерной функции повышают чувствительность к аллергенам и инфекционным агентам. Системный выброс цитокинов и продуктов окисления способствует эндотелиальной дисфункции и вазомоторным сдвигам; значение воспаления и окислительного стресса для сердечно-сосудистых эффектов воздушных загрязнителей подтверждено в российском обзоре [3].

Нервная система особенно чувствительна к H₂S и CS₂. Ингибирование митохондриального дыхания, изменение энергетического обмена и реакций сосудов может проявляться головной болью, слабостью, нарушением внимания и координации; при тяжелой интоксикации возможно угнетение сознания и дыхания. Эти эффекты нельзя механически переносить на малые физиологические концентрации эндогенного H₂S.

Кровотворная система вовлекается через воспалительную регуляцию железа. Продолжительное повышение гепсидина ограничивает доступность микроэлемента для эритроидных клеток, тогда как макрофаги удерживают железо. Если антиоксидантная защита ослаблена, внутриклеточный лабильный пул становится источником радикалов и поддерживает повреждение. Поэтому понятия дефицита железа в крови и избытка реакционноспособного железа в клетках не являются взаимоисключающими.

Чувствительность повышается при хронических болезнях легких и сердца, анемии, диабете, курении и сочетании газов с частицами. Описательная модель показывает взаимосвязь процессов, но не устанавливает индивидуальный диагноз: концентрацию в воздухе, поглощенную дозу и эффект разделяют вентиляция легких, средства защиты, сопутствующие состояния и скорость детоксикации.

Выводы.

Газообразные серосодержащие загрязнители действуют разными путями, но их эффекты сходятся на тиоловом дисбалансе, ROS и воспалении. SO₂ и SO₃ повреждают влажные барьеры, высокая доза H₂S блокирует митохондриальное дыхание, а CS₂ оказывает системное нейротоксическое действие.

Связь с обменом железа реализуется через IL-6, гепсидин и ферропортин. Ограничение выхода железа в плазму создает функциональную гипoferремию, тогда как клеточная секвестрация поддерживает лабильный прооксидантный пул. Реакция Фентона усиливает липопероксидацию и формируют условия для ферроптоза.

Оценка влияния должна учитывать клинические проявления, воспалительный фон и обмен железа.

Список литературы

1. Адамян Л. В., Пивазян Л. Г., Юрканова М. Д., Маилова К. С., Степанян А. А. Роль ферроптоза в репродукции. Современный взгляд на проблему // Проблемы репродукции. - 2024. - Т. 30, № 5. - С. 35–45. - 11 с. - DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20243005135>.
2. Белова Ю. И., Миронова Е. С., Зубарева Т. С., Кветной И. М., Яблонский П. К. Транскрипционный фактор NF-κB: участие в нейроиммуноэндокринных механизмах заболеваний дыхательной системы // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. - 2024. - Т. 110, № 4. - С. 527–546. - 20 с. - DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869813924040029>.
3. Герман С. В., Бобровницкий И. П., Балакаева А. В. Влияние загрязнения воздуха твердыми взвешенными частицами на развитие болезней системы кровообращения (обзор литературы) // Гигиена и санитария. - 2021. - Т. 100, № 6. - С. 555–559. - 5 с. - DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-6-555-559>.
4. Кислицына В. В., Бугаева М. С., Суржиков Д. В., Штайгер В. А. Влияние диоксида серы на здоровье человека: обзор литературы // Гигиена и санитария. - 2025. - Т. 104, № 9. - С. 1120–1125. - 6 с. - DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-9-1120-1125>.
5. Лиля А. М., Галушко Е. А., Семашко А. С. Патофизиология метаболизма железа и гепсидин: перспективы изучения в ревматологии // Научно-практическая ревматология. - 2022. - Т. 60, № 5. - С. 519–525. - 7 с. - DOI: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-519-525>.
6. Миронова О. И., Панферов А. С. Анемия хронических заболеваний: современное состояние проблемы и перспективы // Терапевтический архив. - 2022. - Т. 94, № 12. - С. 1349–1354. - 6 с. - DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201984>.
7. Николаев А. А. Биохимические механизмы ферроптоза // Молекулярная медицина. - 2023. - Т. 21, № 2. - С. 19–24. - 6 с. - DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-02-03>.
8. Салтыкова М. М., Балакаева А. В., Шопина О. В., Бобровницкий И. П. Анализ влияния загрязнения атмосферного воздуха на смертность от основных неинфекционных заболеваний в зависимости от

пола и возраста // *Экология человека*. - 2021. - Т. 28, № 12. - С. 14–22. - 9 с. - DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-12-14-22>.

9. Серегина Т. А., Лобанов К. В., Шакулов Р. С., Миронов А. С. Повышение бактерицидного эффекта антибиотиков путем ингибирования ферментов, вовлеченных в генерацию сероводорода у бактерий // *Молекулярная биология*. - 2022. - Т. 56, № 5. - С. 697–709. - 13 с. - DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026898422050123>.

10. Тохтмеева М. Д., Мелехин В. В. Ключевые маркеры ферроптоза // *Молекулярная медицина*. - 2024. - Т. 22, № 4. - С. 18–27. - 10 с. - DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2024-04-03>.

List of literature

1. Adamyan L. N. V. N. L. Pivazyan. According to G. N. M. Yurkanov and D. K. Mailov. According to S. N. A. Stepanyan, the role of ferroptosis in reproduction is a modern view of the problem // *Problems of reproduction*. - 2024. - Т. N. 30, No. 5. - S. N. 35-45. - 11 p. - DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20243005135>.

2. Y. Belova. Winner of the E. Mironov Prize. According to S. N. T. Zubarev. According to S. N. I. Kvetnoy, M. N. P. Yablonsky, K. Transcription factor NF-kB: participation in neuroimmunoendocrine mechanisms of diseases of the respiratory system // *Russian Journal of Physiology named after M. N. Sechenov Prize winner*. - 2024. - Т. N. 110, No. 4. - S. N. 527-546. - 20 p. - DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869813924040029>.

3. S. Herman. V. N. I. Bobrovniksky. According to P. A. Balakaeva, V. N. The influence of air pollution by solid suspended particles on the development of diseases of the circulatory system (literature review) // *Hygiene and Sanitation*. - 2021. - Т. N. 100, No. 6. - S. N. 555-559. - 5 p. - DOI:

<https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-6-555-559> 4. V. Kislitsyna. V. N. M. Bugaeva. According to S. N. D. Surzhikov, V. N. V. Steiger, A. N. The effect of sulfur dioxide on human health: a review of the literature // *Hygiene and Sanitation*. - 2025. - Т. N. 104, No. 9. - S. N. 1120-1125. - 6 p. - DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-9-1120-1125>.

5. A. Lila. M. N. E. Galushko. A. N. A. Semashko. According to S. N. Pathophysiology of iron and hepcidin metabolism: prospects for study in rheumatology // *Scientific and practical rheumatology*. - 2022. - Т. N. 60, No. 5. - S. N. 519-525. - 7 p. - DOI:

<https://doi.org/10.47360/1995-4484-2022-519-525> 6. O. Mironova. Laureate of the A. Panferov Prize. According to S. N. Anemia of chronic diseases: current state of the problem and prospects // *Therapeutic archive*. - 2022. - Т. N. 94, No. 12. - S. N. 1349-1354. - 6 p. - DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.12.201984>.

7. A. Nikolaev, A. N. Biochemical mechanisms of ferroptosis // *Molecular medicine*. - 2023. - Т. N. 21, No. 2. - S. N. 19-24. - 6 p. - DOI:

<https://doi.org/10.29296/24999490-2023-02-03> 8. M. Saltykov. M. N. A. Balakaev. V. N. O. Shopin. V. N. I. Bobrovniksky. In accordance with paragraph. Analysis of the effect of atmospheric air pollution on mortality from major non-communicable diseases depending on gender and age // *Human ecology*. - 2021. - Т. N. 28, No. 12. - S. N. 14-22. - 9 p. - DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2021-12-14-22>.

9. T. Seregina. A. N. K. Lobanov. V. N. R. Shakulov. According to S. N. A. Mironov. According to the researcher, Increasing the bactericidal effect of antibiotics by inhibiting enzymes involved in the generation of hydrogen sulfide in bacteria // *Molecular Biology*. - 2022. - Т. N. 56, No. 5. - S. N. 697-709. - 13 p. - DOI:

<https://doi.org/10.31857/S0026898422050123> 10. M. Tokhtueva, D. V. Melekhin, V. N. Key markers of ferroptosis // *Molecular medicine*. - 2024. - Т. N. 22, No. 4. - S. N. 18-27. - 10 p. - DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2024-04-0>