

## МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПОИСКА СРЕДСТВ КОРРЕКЦИИ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СЕРОВОДОРОДА

Л. И. Головацкая<sup>1</sup>, Е. В. Тризно<sup>2</sup>, Ю. А. Смирнова<sup>3</sup>, М. Н. Тризно<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> Каспийский институт морского и речного транспорта имени Ф. М. Апраксина — филиал Волжского государственного университета водного транспорта Федерального агентства морского и речного транспорта, Астрахань, Россия

<sup>2</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>3</sup> Астраханский государственный университет имени В. Н. Татищева, Астрахань, Россия

В качестве меры по снижению последствий воздействия на организм сероводородсодержащего газа в результате аварийных ситуаций перспективно использовать математическое моделирование, позволяющее *in silico* рассчитать и предложить средства защиты клеточных мембран. Целью работы было оценить характер взаимодействия сероводорода ( $H_2S$ ) и ацетилцистеина (АЦЦ) с компонентами клеточных мембран. С помощью математического моделирования межатомных взаимодействий компонентов клеточной мембраны сначала с  $H_2S$ , а затем с АЦЦ осуществлены квантово-химические расчеты с использованием авторской методики. Созданы z-матрицы программного комплекса Gamess — метода PM3, отражающие тип и положение атома в молекуле. Оптимизацию структуры молекулы производили с помощью Морас, встроенного в ChemOffice. В качестве экспериментальной модели биологической мембраны использовали липосомы на лецитиновой основе в сульфидном растворе ( $Na_2S$  — донор  $H^-$  и  $HS^-$ -ионов). Параметром сравнения взаимодействия компонентов системы  $H_2S$  и АЦЦ с фосфолипидом послужил окислительно-восстановительный потенциал (Redox-потенциал), выраженный в мВ. Представлены схемы, иллюстрирующие заблокированные АЦЦ реактивные центры фосфолипида в условиях токсического воздействия  $H_2S$ . Сформированы липосомные модели клеточных мембран и замерены Redox-показатели. Биологический эксперимент подтвердил приемлемость авторской методики расчета межмолекулярного взаимодействия в качестве базиса для дальнейшего подбора средств коррекции токсических доз сероводорода. Визуализированы мембранные модели взаимодействия  $H_2S$  с белком и лецитином *in silico* и *in vitro*. Подтверждена возможность применения АЦЦ в качестве ингибитора  $H_2S$ .

**Ключевые слова:** математическое моделирование, сероводород, фосфолипид, лецитин, липосомы, редокс-потенциал

**Благодарности:** авторы выражают глубочайшую благодарность ушедшим из жизни д. х. н., профессору Н. М. Алыкову и д. м. н., профессору Н. Н. Тризно за неоценимый вклад в развитие научных идей и направлений авторов статьи.

**Вклад авторов:** Л. И. Головацкая — идея и дизайн математической части исследования, анализ, планирование исследования, интерпретация данных; Е. В. Тризно — идея и дизайн экспериментальной части, координация исследования, участие в практической части эксперимента, подготовка рукописи; Ю. А. Смирнова — участие в разработке математической программы, работа с литературой, обсуждение результатов; М. Н. Тризно — практическая постановка эксперимента, визуализация данных, статистический анализ.

✉ **Для корреспонденции:** Екатерина Валерьевна Тризно  
ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия; neiron-2010@mail.ru

**Статья получена:** 23.12.2022 **Статья принята к печати:** 27.01.2023 **Опубликована онлайн:** 10.03.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.007

## MOLECULAR MODELING AND EXPERIMENTAL CONFIRMATION OF THE SEARCH FOR AGENTS MITIGATING TOXIC ACTION OF HYDROGEN SULFIDE

Golovatskaya LI<sup>1</sup>, Trizno EV<sup>2</sup>, Smirnova YuA<sup>3</sup>, Trizno MN<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> Apraksin Caspian Institute of Sea and River Transport — branch of the Volga State University of Water Transport of the Federal Agency for Sea and Inland Water Transport, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>3</sup> Tatischev Astrakhan State University, Astrakhan, Russia

Mathematical modeling is a promising method enabling *in silico* calculations with subsequent suggestion of cell membrane protective agents used to reduce the consequences of exposure to hydrogen sulfide-containing gas in emergency situations. This study aimed to investigate the nature of interaction of hydrogen sulfide ( $H_2S$ ) and N-Acetyl-L-Cysteine (NAC) with the components of cell membranes. We built a mathematical model of interatomic interactions of cell membrane components with  $H_2S$  and NAC (two separate models), then made the quantum-chemical calculations using our proprietary technique and set up GAMESS Z-matrices reflecting type and position of atoms in the molecules. The structure of the molecules was optimized with the help of MOPAC package built into ChemOffice. Lecithin-based liposomes in a sulfide solution (with  $Na_2S$  being the donor of  $H^-$  and  $HS^-$  ions) were used as an experimental model of the biological membrane. Redox potential in mV was the comparison parameter in assessment of interaction of the  $H_2S$  system components and NAC with phospholipid. The results include patterns showing the phospholipid reactive centers blocked by NAC under toxic exposure to  $H_2S$ . Liposomal models of cell membranes were formed and redox parameters measured. Biological experiment confirmed the acceptable accuracy of the designed method of calculation of intermolecular interactions when used as a basis for further selection of agents capable of adjusting toxic doses of hydrogen sulfide. Membrane models of  $H_2S$  interaction with protein and lecithin were visualized *in silico* and *in vitro*. The possibility of using NAC as an  $H_2S$  inhibitor has been confirmed.

**Keywords:** mathematical modeling, hydrogen sulfide, phospholipid, lecithin, liposomes, redox potential

**Acknowledgments:** the authors express their deepest gratitude to the departed Doctor of Chemistry, Professor N. M. Alykov and Doctor of Medical Sciences, Professor N. N. Trizno for their invaluable contribution to the development of scientific ideas and areas investigated by the authors of the article.

**Author contribution:** Golovatskaya LI — idea and design of the mathematical part of the study, analysis, study planning, data interpretation; Trizno EV — idea and design of the experimental part, coordination of the study, participation in the practical part of the experiment, manuscript authoring; Smirnova YuA — participation in the development of mathematical program, literature selection and analysis, discussion of the results; Trizno MN — practical arrangement of the experiment, data visualization, statistical analysis.

✉ **Correspondence should be addressed:** Ekaterina V. Trizno  
Bakinskaya, 121, Astrakhan, 414000, Russia; neiron-2010@mail.ru

**Received:** 23.12.2022 **Accepted:** 27.01.2023 **Published online:** 10.03.2023

**DOI:** 10.47183/mes.2023.007

В эпоху индустриализации возможны выбросы техногенных производств. Так, при добыче и переработке сероводородсодержащего ( $H_2S$ ) газа не исключены аварии с возгоранием при разгерметизации оборудования скважин и без горения при распространении газового флюида на объектах. Сегодня необходимо быть готовыми к возникновению газопроявлений, которым способствует, в том числе, и нарушение техники производства, например, превышения скорости разбуривания газонасыщенных пород и так далее [1–6].

В подобных случаях сероводород выступает в роли патогенного фактора: способствует нарушению энергетического обмена и усиливает свободнорадикальные процессы в клетке [7, 8]. Это приводит к повреждению мембран и усугубляет дефицит энергии. Впоследствии, с одной стороны, происходит уменьшение уровня макроэргов и накопление в клетках ионов  $Ca^{2+}$ , а с другой — понижение уровня аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) способствует выключению ионных насосов и препятствует поступлению ионов  $Ca^{2+}$  из межклеточной среды, активации мембраносвязывающих фосфолипаз, гидролизу части фосфолипидов и усилению проницаемости мембран [9, 10].

Можно полагать, что формирование различных патологических состояний и заболеваний сопряжено с молекулярными изменениями плазматических мембран клеток. Являясь мишенью для  $H_2S$ , мембраны вовлекаются в патологический процесс, который активизирует универсальные механизмы повреждения клетки, связанные с усилением процессов свободнорадикального окисления и нарушением ионного гомеостаза [11–13].

В последние годы в связи с активным изучением молекулярных основ развития повреждения мембран клеток возрос интерес к особенностям биологического функционирования фосфолипидов [14, 15]. В биомембранах липидный компонент — это функционально активная матрица, интегрирующая внешние влияния и запускающая программы клеточного управления. Выделяют три класса липидов мембран: нейтральные липиды (30%), гликолипиды (10%) и фосфолипиды — наиболее широко представленный класс (60%). Химическая энергия окисляемых субстратов или АТФ превращается в электрическую энергию, а именно в трансмембранную разность электрических потенциалов или в энергию разности концентраций веществ, содержащихся в разделенных мембраной растворах, и наоборот. Мембраны способны превращать одну форму энергии в другую. Фиксация энзимов в митохондриях и окислительное фосфорилирование, активность ферментов и чувствительность клетки к гормональной, нервной регуляции, а также пространственная идентичность зависят от состояния липидной составляющей мембраны [16–19].

Сложность выявления роли отдельных молекулярных механизмов в реализации мембранодеструктивных процессов обоснована их тесной взаимосвязью. В связи с этим, получение обобщающих положений о совокупных закономерностях реакций клеточных систем на патологические импульсы различного генеза не только обещает увеличение глубины представлений о функционировании общебиологических законов, но и разрешает по-новому оценивать методологию их корректировки.

Не зная структуры молекулы, нельзя понять ее реальное поведение. Любое бесконечно малое изменение

совокупности координат ядер приводит к новой геометрии. Пространственная структура молекулы не является неотъемлемым характерным свойством системы. Тем не менее молекулярная структура позволяет зафиксировать некоторое временное положение молекулы и понять концепцию его изменения. Математическое моделирование дает возможность рассматривать поочередно различные внешние факторы воздействия. Для определения равновесной пространственной структуры молекул необходимо оптимизировать взаимное расположение их атомов. Под оптимизацией геометрии понимают поиск координат атомов, при которых система имеет наименьшее значение энергии [20–22]. В результате оптимизации отдельные группы атомов молекулярной системы меняют свое пространственное положение на более выгодное по отношению к соседним атомам. РМЗ (от англ. *parametric method 3*) — один из наиболее последовательных методов, тщательно калиброванный по широкому спектру соединений, включая органические и неорганические молекулы атомов главных подгрупп и водородно-связанные системы. Он хорошо передает структуру, термодинамику, дипольные моменты, потенциалы ионизации, колебательные частоты. Для простых органических соединений по точности он приближается к DFT (от англ. *density functional theory* — теория функционала плотности), превосходя DFT по производительности в десятки раз. Средняя погрешность определения энтальпии образования — около 5 ккал/моль. Преимущество других полуэмпирических методов перед РМЗ в основном проявляется при оценке электронных, магнитно-резонансных параметров и спектров электронного возбуждения [21, 22].

С точки зрения химии, межмолекулярный перенос электрона представляет собой окислительно-восстановительную реакцию reduction/oxidation, или RedOx. Процессы переноса электронов в мембранах митохондрий составляют физико-химическую основу механизмов запасаения энергии в клетке. В настоящее время предполагается, что перенос электронов между компонентами жидкой фазы в клетке и внутриклеточными белками регулирует активность белков клетки. С увеличением уровня окислителей в организме связывают развитие многих заболеваний человека, включая атеросклероз, цирроз печени, катаракту, артриты, ишемическую болезнь сердца, бронхиальную астму, гепатит, диабет. Лауреат Нобелевской премии Альберт Сент-Дьёрдьи писал: «Равновесие между донорами и акцепторами электронов, обладающими различными биопотенциалами, — один из основных параметров жизни...». В ходе редокс-реакции восстановленная форма одной редокс-пары (восстановитель) отдает электроны на окисленную форму (окислитель) другой пары [23–25]. Известно, что  $H_2S$  — активный участник ионного обмена, способный связывать атомы меди в цитохромоксидазе и тем самым блокировать перенос электронов с этого фермента дыхательной цепи митохондрий на кислород. Так как физиологические жидкости организма — это открытые системы, постоянно обменивающиеся электронами с окружающей средой, мы дискретизировали возможные перекрестные реакции и использовали липосомную модель мембраны в водной среде.

Цель работы — сравнить степень межмолекулярного взаимодействия двухкомпонентных систем с участием липосомной модели биомембраны в реакции с сероводородом и ацетилцистеином для коррекции мембранного Red-Ox-потенциала.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Математические расчеты производили в программе GAMESS с использованием метода PM3 (GBASIS=PM3) с точностью нормы градиента до четвертого знака после запятой включительно (OPTTOL=1.0E-4). Полученные результаты помогли составить z-матрицу. Z-матрица имеет конфигурацию, довольно близкую к точке глобального минимума поверхности потенциальной энергии. Значение градиента, полученное в результате расчета, составляет 0,0000327 ккал/моль/ангстрем, что характеризуется довольно высокими вычислительными возможностями GAMESS по сравнению с ChemOffice. Значение полной энергии (total energy) получаемой конфигурации молекул вычисляют в атомных единицах энергии и выражают в кДж/моль.

Для увеличения точности моделирования адсорбционных взаимодействий мы применяем три критерия: величину переноса заряда ( $\Delta q$ ), расстояние между атомами (Å) и тепловые эффекты адсорбционных комплексов ( $\Delta E_{адс}$ ).

В качестве компонентов клеточной мембраны были выбраны белковый и фосфолипидный. Структуру белка определили в форме простого пентапептида, полученного в результате расчета оптимального равновесного расположения системы с точки зрения минимума общей атомарной энергии. Учитывая, что молекулы фосфолипидов способны к перемещению с одной стороны мембраны на другую, модель *in vitro* исключает варьирование биологического ответа на воздействие патогенных факторов и минимизирует асимметрию фосфолипидов в мембране. В качестве основы липосом мы использовали лецитин, состоящий на две трети из фосфолипидов.

Липосомы формировали по следующей методике.

Готовили сульфидный раствор в пределах первой стадии гидролиза в соответствии с молекулярным уравнением:



а полное ионное уравнение данной реакции выглядит следующим образом:



До образования летучих форм сероводорода согласно второй стадии гидролиза реакции не доводили, ввиду токсичности последнего и специфик-дозирования в данном эксперименте.

В работе использовали весы (Conzept; Италия) с точностью взвешивания 0,1 мг, измеритель окислительно-восстановительного потенциала (Red-Ox-потенциала в милливольтках, или ОВП, мВ) (Россия), магнитную мешалку, химические стаканы и цилиндр (градуированные, объемом 100 мл), пипетки, автоматические дозаторы, ультразвуковой диспергатор (Китай), порошкообразный сульфид натрия, вытяжной шкаф.

Готовили раствор сульфида натрия (10%-й) с концентрацией по сульфидам 88 мг/л. Смешивали 12 г  $\text{Na}_2\text{S}$  (вводили в воду) с 80 мл дистиллированной воды. Экспозицию определили с учетом достижения устойчивого изменения значения параметра на неизменном уровне. Три раза производили замеры и представили средние значения.

Липосомный раствор готовили из соевого лецитина (Protein company; Россия) на основе изопропанола в соотношении 30 : 70. После добавления 0,1%-го

раствора метиленового синего (для лучшей визуализации) производили ультразвуковую (УЗ) обработку 10 мин и добавляли к сульфидному раствору липосомный раствор (1 : 1). К насыщенному раствору лецитина (1 г + 25 мл изопропанола) добавляли 10 мл раствора АЦЦ (10 мг/мл), после чего производили УЗ-воздействие. ОВП измеряли в растворах липосом с лецитином и АЦЦ до и после погружения в сульфидную среду на 15-й минуте с момента приготовления сред.

Тип распределения, отличный от нормального, определяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Цифровые значения представлены в виде медианы и P5-, P95-процентилей. Уровень значимости различий признаков был принят за  $p \leq 0,05$ . Анализ производили с помощью дискриптивных статистических методик программы Statistica 11,0 (StatSoft; США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование процесса влияния сероводорода на биологическую мембрану включает в себя создание математической модели и наглядной структуры элементов мембраны и токсиканта. Планируется поиск участков молекулы сорбата, взаимодействие с которыми приводит к выделению наибольшего количества энергии. Активированный комплекс должен обладать минимальной энергией. Согласно приведенным структурам, взаимодействие происходит преимущественно по аминогруппе ( $\text{NH}_2$ ), сульфидной ( $\text{SH}$ ), карбонильной ( $\text{CO}$ ), гидроксильной ( $\text{OH}$ ) и метильной ( $\text{CH}_3$ ) группам, а также с участием атомов водорода бензольного кольца. При этом сероводород может связываться как посредством водорода по amino- и сульфидным группам, так и при участии серы — по amino-, сульфидным и гидроксильным группам. Наиболее прочные связи образуются при участии атома водорода SH-группы белка.

В таблицах представлены результаты расчета энергетических и геометрических свойств наиболее значимых молекулярных адсорбционных комплексов (АК) с пентапептидом (табл. 1) и лецитином (табл. 2). Была рассмотрена следующая последовательность аминокислот в пептиде белка: цистеин–фенилаланин–аланин–цистеин–тирозин.

В таблицах представлены активные позиции образования водородной связи при воздействии АЦЦ и сероводорода на компоненты мембраны клетки. Перераспределение заряда указывает на протекание взаимодействия, а величина переноса заряда — на направление перемещения электронной плотности между атомами взаимодействующих веществ. Знак величины заряда указан по отношению к воздействующей молекуле на мембрану ( $\text{H}_2\text{S}$  или АЦЦ). В случае положительного значения заряд перераспределяется от водорода вещества к более электроотрицательным атомам мембраны (рис. 1). Отрицательное значение указывает на направление движения электронов от водорода мембраны к «насаживаемым» веществам. Наиболее прочные взаимодействия наблюдаются у  $\text{H}_{35} \dots \text{S}_7$  группы лецитина и АЦЦ, в отличие от водородных связей молекул белка и АЦЦ (рис. 2). Участие протона SH-группы АЦЦ в образовании водородной связи приводит к увеличению электронной плотности у атома серы и, следовательно, к возрастанию ее нуклеофильных свойств. Свойства АЦЦ обусловлены наличием активной SH-группы в его молекуле. Длина

**Таблица 1.** Величины энергетических характеристик и значений длин связей в адсорбционных комплексах взаимодействия молекулы пентапептида в парах с сероводородом и АЦЦ по результатам РМЗ-расчета

Пентапептид +	По водородной (...) связи между указанными атомами	Длина связи, Å	Величина переноса заряда $\Delta q$ , e	Энергетическая характеристика $\Delta E_{адс}$ , Кдж/моль
Сероводород	H <sub>61</sub> ...S <sub>77</sub>	2,582	135	-5,833
	H <sub>61</sub> ...N <sub>26</sub>	1,007	211	-13,448
	H <sub>78</sub> ...S <sub>77</sub>	1,293	-0,0167	-16,101
	H <sub>79</sub> ...S <sub>77</sub>	1,291	-0,0182	-3,469
АЦЦ	H <sub>66</sub> ...S <sub>7</sub>	2,62	96	-38,38
	H <sub>60</sub> ...S <sub>7</sub>	2,73	28	-36,89
	H <sub>71</sub> ...S <sub>7</sub>	2,53	96	-34,46
	H <sub>65</sub> ...S <sub>7</sub>	1,75	985	-34,39

образующейся связи наиболее характерна для данного типа взаимодействия. А величина энергии адсорбции указывает на прочность адсорбционных комплексов. Лецитин в данном случае — предпочтительная мишень (рис. 3).

Любое изменение координат межатомного расположения влияет на геометрию молекулы в целом, а значит и на свойства системы, но структурированный расчет позволяет зафиксировать временную позицию молекулы и понять принцип изменений в зависимости от воздействия внешних факторов. Это облегчает установление отдельных геометрических положений молекул относительно друг друга, выявить специфику воздействия атакующего вещества, построить карту активных атомов мембранных компонентов, проанализировать и показать конкурентную заменяемость противоядия.

Как видно, взаимодействия сероводорода и АЦЦ имеют более низкую глубину значения минимума энергии адсорбции в случае реакции с лецитином, чем с пептидом. Значит, характеризуем подобные взаимодействия как структуры, имеющие энергетически более устойчивые положения. Поэтому в качестве модели *in vitro* выбран липидный компонент мембраны и сформированы липосомы, диаметром 36,92 [27,98; 54,39] мкм (рис. 4).

ОВП сульфидного раствора составил -718 [699; 723] мВ. Данное значение крайне низкое, что говорит о сильной восстановительной природе сероводородных ионов. Redox-потенциал насыщенного лецитинового раствора составил -77 [-72; -81] мВ. После УЗ-обработки и получения липосомного раствора с АЦЦ ОВП составил -54 [-41; -59] мВ. ОВП конечного раствора сульфидов + лецитин + АЦЦ увеличился до -122 [-120; -131] мВ.

Таким образом, Redox-потенциал восстановился после добавления липосом с АЦЦ, выступающим в

роли окислителя. Следовательно, при взаимодействии с сероводородными ионами активные SH-группы АЦЦ придают раствору буферные свойства.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время ведутся исследования моделей систем молекулярных комплексов с использованием квантово-химических вычислений. Работы ученых представляют собой моделирование комплексов, предварительно описанных вручную, состоящих из двух и более молекул. Так, была предложена модель взаимодействия в трехкомпонентной системе «нефть – вода – деэмульгатор» [26]. Включение воды как одного из компонентов молекулярной системы может быть оправдано только для подробного изучения процесса деэмульсации на конкретном случае случайно заданной пользователем возможности. Альтернативой данному подходу является учет сольватации [27], заложенной в любую квантово-химическую программу, например Gamess. Работы в данной области точно специфичные и в основном специализируются на определении трехмерной структуры молекул, распределении заряда и электронной плотности каждого атома в молекуле, полной энергии молекул, энергий и теплоты образования молекул, энергий электронов, энергий ядер и дипольных моментов атомов, из которых состоит молекула [28, 29].

Проведенное исследование ориентировано на систематический перебор возможных адсорбционных комплексов при образовании водородной связи между молекулами. Это позволило последовательно рассмотреть процесс погружения компонентов мембраны в сероводородную среду, а затем оценить результат введения препарата АЦЦ в качестве конкурентного

**Таблица 2.** Величины энергетических характеристик и значений длин связей в адсорбционных комплексах взаимодействия молекулы лецитина в парах с сероводородом и АЦЦ по результатам РМЗ-расчета

Лецитин +	По водородной (...) связи между указанными атомами	Длина связи, Å	Величина переноса заряда $\Delta q$ , e	Энергетическая характеристика $\Delta E_{адс}$ , Кдж/моль
АЦЦ	H <sub>35</sub> ...S <sub>7</sub>	3,04	-0,0136	-74,75
	O <sub>14</sub> ...H <sub>12</sub>	1,8	-0,0209	-65,13
	H <sub>25</sub> ...S <sub>7</sub>	3,05	221	-57,48
	H <sub>29</sub> ...S <sub>7</sub>	2,57	-0,0311	-56,87
Сероводород	H <sub>33</sub> ...S <sub>2</sub>	2,62	172	-51,52
	O <sub>14</sub> ...H <sub>1</sub>	1,76	-0,0429	-49,7
	H <sub>41</sub> ...S <sub>2</sub>	2,43	294	-48,85
	H <sub>35</sub> ...S <sub>1</sub>	3,03	293	-46,85



3. Великородов А. В., Тьрков А. Г., Ковалев В. Б., Серебряков О. И., Носачев С. Б. Экологическая оценка атмосферного воздуха в Нижнем Поволжье. Геология, география и глобальная энергия. 2018; 1 (68): 103–9.
4. Grant RH, Boehm MT, Hagevoort GR. Emissions of hydrogen sulfide from a western open-lot dairy. *J Environ Qual.* 2022; 51 (4): 622–31. DOI: 10.1002/jeq2.20360. Epub 2022 May 26. PMID: 35446998.
5. Chiappe C, Pomelli CS. Hydrogen Sulfide and Ionic Liquids: Absorption, Separation, and Oxidation. *Top Curr Chem (Cham).* 2017; 375 (3): 52. DOI: 10.1007/s41061-017-0140-9. PMID: 28447285.
6. El Hachem K, Kang M. Methane and hydrogen sulfide emissions from abandoned, active, and marginally producing oil and gas wells in Ontario, Canada. *Sci Total Environ.* 2022; 823: 153491. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.153491. PMID: 35124029.
7. Голубкина Е. В., Дюкарева О. С., Тризно Н. Н., Удочкина Л. А., Тризно М. Н. Влияние процессов перекисидации в тромбоцитах на систему гемостаза при воздействии сероводородсодержащего газа. *Журн. медико-биол. иссл.* 2019; 7 (1): 40–48.
8. Malone Rubright SL, Pearce LL, Peterson J. Environmental toxicology of hydrogen sulfide. *Nitric Oxide.* 2017; 1 (71): 1–13. DOI: 10.1016/j.niox.2017.09.011. PMID: 29017846; PMCID: PMC5777517.
9. Рожкова И. С., Тёплый Д. Л., Фельдман Б. В. Анализ морфофизиологических изменений тимуса при хронической интоксикации и введении антиоксидантов. *Астраханский медицинский журнал.* 2015; 10 (4): 73–78.
10. Эсаулова Т. А., Базаева О. В., Зязина Е. Н., Зязин С. Н., Пономарёва А. А. Влияние сероводородсодержащего газа на состояние здоровья населения. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.* 2020; 1: 225–9.
11. Азатян С. Г., Мажитова М. В. Перспективы применения экстракта растений рода *Astragalus* при сердечно-сосудистых патологиях. *Прикаспийский вестник медицины и фармации.* 2022; 3 (1): 6–14. DOI 10.48612/agmu/2022.3.1.6.14.
12. Сентюрова Л. Г., Галимзянов Х. М., Шерышева Ю. В., Хужахметова Л. К., Берлякова Е. М. Биологические ритмы организма млекопитающих и человека. *Астраханский медицинский журнал.* 2018; 13 (2): 54–64. DOI 10.17021/2018.13.2.54.64.
13. Veremchuk LV, Tsarouhas K, Vitkina TI, Mineeva EE, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, et al. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. *Environ Pollut.* 2018; 235: 489–96. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.12.122. PMID: 29324378.
14. Yamamoto T, Endo J, Kataoka M, Matsuhashi T, Katsumata Y, Shirakawa K, et al. Decrease in membrane phospholipids unsaturation correlates with myocardial diastolic dysfunction. *PLoS One.* 2018; 13 (12): e0208396. DOI: 10.1371/journal.pone.0208396.
15. Manni MM, Tiberti ML, Pagnotta S, Barelli H, Gautier R, Antonyuk B. Acyl chain asymmetry and polyunsaturation of brain phospholipids facilitate membrane vesiculation without leakage. *Elife.* 2018; 7: e34394. DOI: 10.7554/eLife.34394.
16. Amézqueta S, Fernández-Pumarega A, Farré S, Luna D, Fuguet E, Rosés M. Lecithin liposomes and microemulsions as new chromatographic phases. *J Chromatogr A.* 2020; 1611: 460596. DOI: 10.1016/j.chroma.2019.460596.
17. Urabe G, Shimada M, Ogata T, Katsuki S. Pulsed Electric Fields Promote Liposome Buddings. *Bioelectricity.* 2021; 3 (1): 68–76. DOI: 10.1089/bioe.2020.0016.
18. Dyrda G, Boniewska-Bernacka E, Man D, Barchiewicz K, Stota R. The effect of organic solvents on selected microorganisms and model liposome membrane. *Mol Biol Rep.* 2019; 46 (3): 3225–232. DOI: 10.1007/s11033-019-04782-y.
19. Arai K, Sato Y, Nakajima I, Saito M, Sasaki M, Kanamori A, Iwaoka M. Glutathione peroxidase-like functions of 1,2-diselenane-4,5-diol and its amphiphilic derivatives: Switchable catalytic cycles depending on peroxide substrates. *Bioorg Med Chem.* 2021; 29: 115866. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115866.
20. Жарких Л. И., Голубкина Е. В., Тризно Н. Н., авторы; ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава РФ, патентообладатель. Способ профилактики интоксикации организма животных при остром отравлении сероводородсодержащим газом в эксперименте. 2020. Патент РФ № 2739256 С1, 22.12.2020.
21. Смирнова Ю. А., Головацкая Л. И. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022614450 Российская Федерация. ПРОГРАММА ДЛЯ ЭВМ "TFinG": № 2022613564: заявл. 15.03.2022; опубл. 22.03.2022; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волжский государственный университет водного транспорта».
22. Смирнова, Ю. А. Головацкая Л. И. Разработка алгоритма и метода трансформации записи атомно-молекулярных систем. *Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии.* 2022; 2 (58): 61–67.
23. Cao JT, Fu YZ, Wang YL, Zhang HD, Liu XM, Ren SW, Liu YM. Liposome-assisted chemical redox cycling strategy for advanced signal amplification: A proof-of-concept toward sensitive electrochemiluminescence immunoassay. *Biosens Bioelectron.* 2022; 214: 114514. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114514.
24. Li M, Wang S, Xu J, Xu S, Liu H. PH/Redox-Controlled Interaction between Lipid Membranes and Peptide Derivatives with a "Helmet". *J Phys Chem B.* 2019; 123 (31): 6784–91. DOI: 10.1021/acs.jpcc.9b05367. PMID: 31306021.
25. He W, Du Y, Zhou W, Yao C, Li X. Redox-sensitive dimeric camptothecin phosphatidylcholines-based liposomes for improved anticancer efficacy. *Nanomedicine (Lond).* 2019; 14 (23): 3057–74. Available from: <https://doi.org/10.2217/nnm-2019-0261>.
26. Малова В. О., Золотарёва Н. В. Моделирование межмолекулярных контактов органических кислот с приповерхностным слоем водонефтяной эмульсии. *Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследование, инновации и технологии: Материалы XVI Международной научно-практической конференции, Астрахань, 26–28 апреля 2022 г. Под общей редакцией Л.А. Джигола.* Астрахань: Астраханский государственный университет, 2022; с. 101–104.
27. Магдалинова Н. А., Иванова Л. В., Ключев М. В. Влияние растворителя в синтезе гексагидрофеноксазинов: квантово-химический подход. *Научно-исследовательская деятельность в классическом университете: традиции и инновации: Материалы Международного научно-практического фестиваля, Иваново, 19–29 апреля 2022 года.* Иваново: Ивановский государственный университет, 2022; с. 105–112.
28. Рахимов Ф. Ф., Беков У. С. Квантово-химические расчеты зарядов кремниорганических соединений — как основа устойчивости промежуточного и переходного состояний. *Universum: химия и биология.* 2022; 5–2 (95): 47–50.
29. Петрушенко И. К. Квантово-химическое моделирование адсорбции водорода в порак: исследование методами DFT, SAPTO и IGM. *Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология.* 2022; 12 (3): 363–72. DOI: 10.21285/2227-2925-2022-12-3-363-372.
30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3776, Isopropyl Alcohol. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isopropyl-Alcohol>. Accessed Jan. 23, 2023.

## References

1. Bubnova ES, Kapustina MV. Hidrologo-gidroximicheskie usloviya v pridonnom sloe Gdan'skoj vpadiny Baltijskogo morya v 2003–2018 godax. *Izvestiya KGTU.* 2019; 55: 47–58. Russian.
2. Kolesnikova EEh, Golovina IV. Aktivnost' oksidoreduktaz v

- oksifil'nyx tkanyax morskogo ersha *Scorpaena porcus* Linnaeus, 1758 pri kratkosrochnoj serovodorodnoj nagruzke. Zhurnal ehvolyucionnoj bioximii i fiziologii. 2020; 56 (5): 399–410. DOI: 10.31857/S0044452920050046. Russian.
3. Velikorodov AV, Tyrkov AG, Kovalev VB, Serebryakov OI, Nosachev SB. Ehkologicheskaya ocenka atmosfernogo vozduxa v Nizhnem Povolzh'e. Geologiya, geografiya i global'naya ehnergiya. 2018; 1 (68): 103–9. Russian.
  4. Grant RH, Boehm MT, Hagevoort GR. Emissions of hydrogen sulfide from a western open-lot dairy. J Environ Qual. 2022; 51 (4): 622–31. DOI: 10.1002/jeq.2.20360. Epub 2022 May 26. PMID: 35446998.
  5. Chiappe C, Pomelli CS. Hydrogen Sulfide and Ionic Liquids: Absorption, Separation, and Oxidation. Top Curr Chem (Cham). 2017; 375 (3): 52. DOI: 10.1007/s41061-017-0140-9. PMID: 28447285.
  6. El Hachem K, Kang M. Methane and hydrogen sulfide emissions from abandoned, active, and marginally producing oil and gas wells in Ontario, Canada. Sci Total Environ. 2022; 823: 153491. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.153491. PMID: 35124029.
  7. Golubkina EV, Dyukareva OS, Trizno NN, Udochkina LA, Trizno MN. Vliyanie processov peroksidacii v trombocitax na sistemu gemostaza pri vozdeystvii serovodorodsoderzhashhego gaza. Zhurn mediko-biol issl. 2019; 7 (1): 40–48. Russian.
  8. Malone Rubright SL, Pearce LL, Peterson J. Environmental toxicology of hydrogen sulfide. Nitric Oxide. 2017; 1 (71): 1–13. DOI: 10.1016/j.niox.2017.09.011. PMID: 29017846; PMCID: PMC5777517.
  9. Rozhkova IS, Tyoplyj DL, Fel'dman BV. Analiz morfofiziologicheskix izmenenij timusa pri xronicheskoj intoksikacii i vvedenii antioksidantov. Astraxanskij medicinskij zhurnal. 2015; 10 (4): 73–78. Russian.
  10. Ehsaulova TA, Bazaeva OV, Zyazina EN, Zyazin SN, Ponomaryova AA. Vliyanie serovodorodsoderzhashhego gaza na sostoyanie zdorov'ya naseleniya. Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Seriya: Estestvennye i texnicheskie nauki. 2020; 1: 225–9. Russian.
  11. Azatyayn SG, Mazhitova MV. Perspektivy primeneniya ehkstrakta rastenij roda *Astragalus* pri serdechno-sosudistykh patologiyax. Prikaspijskij vestnik mediciny i farmacii. 2022; 3 (1): 6–14. DOI 10.48612/agmu/2022.3.1.6.14. Russian.
  12. Sentyurova LG, Galimzyanov XM, Sherysheva YuV, Xuzhaxmetova LK, Berlyakova EM. Biologicheskie ritmy organizma mlekoopitayushhix i cheloveka. Astraxanskij medicinskij zhurnal. 2018; 13 (2): 54–64. DOI 10.17021/2018.13.2.54.64. Russian.
  13. Veremchuk LV, Tsarouhas K, Vitkina TI, Mineeva EE, Gvozdenko TA, Antonyuk MV, et al. Impact evaluation of environmental factors on respiratory function of asthma patients living in urban territory. Environ Pollut. 2018; 235: 489–96. DOI: 10.1016/j.envpol.2017.12.122. PMID: 29324378.
  14. Yamamoto T, Endo J, Kataoka M, Matsuhashi T, Katsumata Y, Shirakawa K, et al. Decrease in membrane phospholipids unsaturation correlates with myocardial diastolic dysfunction. PLoS One. 2018; 13 (12): e0208396. DOI: 10.1371/journal.pone.0208396.
  15. Manni MM, Tiberti ML, Pagnotta S, Barelli H, Gautier R, Antony B. Acyl chain asymmetry and polyunsaturation of brain phospholipids facilitate membrane vesiculation without leakage. Elife. 2018; 7: e34394. DOI: 10.7554/eLife.34394.
  16. Amézqueta S, Fernández-Pumarega A, Farré S, Luna D, Fuguet E, Rosés M. Lecithin liposomes and microemulsions as new chromatographic phases. J Chromatogr A. 2020; 1611: 460596. DOI: 10.1016/j.chroma.2019.460596.
  17. Urabe G, Shimada M, Ogata T, Katsuki S. Pulsed Electric Fields Promote Liposome Buddings. Bioelectricity. 2021; 3 (1): 68–76. DOI: 10.1089/bioe.2020.0016.
  18. Dyrda G, Boniewska-Bernacka E, Man D, Barchiewicz K, Słota R. The effect of organic solvents on selected microorganisms and model liposome membrane. Mol Biol Rep. 2019; 46 (3): 3225–232. DOI: 10.1007/s11033-019-04782-y.
  19. Arai K, Sato Y, Nakajima I, Saito M, Sasaki M, Kanamori A, Iwaoka M. Glutathione peroxidase-like functions of 1,2-diselenane-4,5-diol and its amphiphilic derivatives: Switchable catalytic cycles depending on peroxide substrates. Bioorg Med Chem. 2021; 29: 115866. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115866.
  20. Zharkix LI, Golubkina EV, Trizno NN, avtory; FGBOU VO «Astraxanskij GMU» Minzdrava RF, patentoobladatel'. Sposob profilaktiki intoksikacii organizma zhivotnyx pri ostrom otravlenii serovodorodsoderzhashhim gazom v ehksperimente. 2020. Patent RF # 2739256 C1, 22.12.2020. Russian.
  21. Smirnova YuA, Golovackaya LI. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registracii programmy dlya EhVM # 2022614450 Rossijskaya Federaciya. PROGRAMMA DLYa EhVM "TFinG": # 2022613564: zayavl. 15.03.2022; opubl. 22.03.2022; zayavitel' Federal'noe gosudarstvennoe byudzhetnoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego obrazovaniya «Volzhskij gosudarstvennyj universitet vodnogo transporta». Russian.
  22. Smirnova YuA, Golovackaya LI. Razrabotka algoritma i metoda transformacii zapisi atomno-molekulyarnyx sistem. Prikaspijskij zhurnal: upravlenie i vysokie texnologii. 2022; 2 (58): 61–67. Russian.
  23. Cao JT, Fu YZ, Wang YL, Zhang HD, Liu XM, Ren SW, Liu YM. Liposome-assisted chemical redox cycling strategy for advanced signal amplification: A proof-of-concept toward sensitive electrochemiluminescence immunoassay. Biosens Bioelectron. 2022; 214: 114514. DOI: 10.1016/j.bios.2022.114514.
  24. Li M, Wang S, Xu J, Xu S, Liu H. PH/Redox-Controlled Interaction between Lipid Membranes and Peptide Derivatives with a "Helmet". J Phys Chem B. 2019; 123 (31): 6784–91. DOI: 10.1021/acs.jpcc.9b05367. PMID: 31306021.
  25. He W, Du Y, Zhou W, Yao C, Li X. Redox-sensitive dimeric camptothecin phosphatidylcholines-based liposomes for improved anticancer efficacy. Nanomedicine (Lond). 2019; 14 (23): 3057–74. Available from: <https://doi.org/10.2217/nnm-2019-0261>.
  26. Malova VO, Zolotaryova NV. Modelirovanie mezhmolekulyarnyx kontaktov organicheskix kislot s pripoverxnostnym sloem vodoneftyanoj ehmul'sii. Fundamental'nye i prikladnye problemy polucheniya novyx materialov: issledovaniya, innovacii i texnologii: Materialy XVI Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, Astraxan', 26–28 aprelya 2022 g. Pod obshhej redakciej L.A. Dzhigola. Astraxan': Astraxanskij gosudarstvennyj universitet, 2022; c. 101–104. Russian.
  27. Magdalinova NA, Ivanova LV, Klyuev MV. Vliyanie rastvoritelya v sinteze gekzagidrofenokksazinov: kvantovo-ximicheskij podxod. Nauchno-issledovatel'skaya deyatel'nost' v klassicheskom universitete: tradicii i innovacii: Materialy Mezhdunarodnogo nauchno-prakticheskogo festivalya, Ivanovo, 19–29 aprelya 2022 goda. Ivanovo: Ivanovskij gosudarstvennyj universitet, 2022; c. 105–112. Russian.
  28. Raximov FF, Bekov US. Kvantovo-ximicheskie raschyoty zaryadov kremniorganicheskix soedinenij — kak osnova ustojchivosti promezhutochnogo i perexodnogo sostoyanij. Universum: ximiya i biologiya. 2022; 5–2 (95): 47–50. Russian.
  29. Petrushenko IK. Kvantovo-ximicheskoe modelirovanie adsorbicii vodoroda v porax: issledovanie metodami DFT, SAPTO i IGM. Izvestiya vuzov. Prikladnaya ximiya i biotexnologiya. 2022; 12 (3): 363–72. DOI: 10.21285/2227-2925-2022-12-3-363-372. Russian.
  30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 3776, Isopropyl Alcohol. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isopropyl-Alcohol>. Accessed Jan. 23, 2023.