

## 2-Хлорбензальмалононітрил (CS): механізми дії, клінічні ефекти та екологічні аспекти

О.Ю. Гончаренко<sup>1</sup>, О.О. Манжос<sup>1</sup>, М.Д. Янчук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Київський інститут Національної гвардії України;

<sup>2</sup>Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»;  
e-mail ngu.go.phd@gmail.com

*2-Хлорбензальмалононітрил (CS) є високоактивним іритантом, який широко застосовується у правоохоронній практиці та військовій підготовці. Ключовим науковим досягненням стала ідентифікація анкїринового рецептора транзїєнтного потенціалу типу I (TRPA1) як його основної молекулярної мішені. Сучасні структурні дослідження TRPA1 розкрили загальні принципи електрофільної активації, включаючи двостадійний механїзм ковалентної модифікації критичних цистеїнових залишків, що ініціює глобальні конформаційні зміни з поворотом трансмембранної ділянки та збільшенням діаметра пори. У цьому огляді ми підсумовуємо наявні знання про молекулярні механізми дії CS через TRPA1, клінічні ефекти при різних умовах експозиції, екологічні наслідки застосування та можливості біодеградації. CS демонструє надзвичайну потужність з EC<sub>50</sub> 0,7–0,9 нмоль/л та видову специфічність до hTRPA1. Клінічні дані спростовують концепцію CS як безпечного засобу з транзїєнтними ефектами. Постекспозиційні наслідки включають ураження шкіри у 61% випадків, очей у 57% та дихальної системи у 40%, з варіабельною тривалістю симптомів від кількох хвилин до тижнів і навіть років. Документовано тяжкі ускладнення, включаючи багатосистемну гіперсенситивність, реактивний бронхоспазм та дерматити, особливо при експозиції у закритому просторі. Модифіковані форми CS1 та CS2 характеризуються підвищеною екологічною стабільністю та здатністю спричиняти повторні ураження через 2 міс після застосування. CS чинить токсичний вплив на мікроорганізми, включаючи пробіотичні бактерії та мікрододорості. Мікрододорості *Chlorella sp.* демонструють здатність до біодеградації немодифікованого CS. Широке застосування CS у військових діях на території України країною агресором вимагає розробки ефективних стратегій і засобів нейтралізації та лікування.*

*Ключові слова:* 2-хлорбензальмалононітрил; анкїриновий рецептор транзїєнтного потенціалу типу I (TRPA1); сльозогінний газ; токсикологія; нейрогенне запалення; екотоксикологія; біодеградація.

### ВСТУП

2-хлорбензиліденмалононітрил (CS) був вперше синтезований у 1928 р. Corson і Stroughton у США. Літери C та S є першими літерами прїзвищ винахідників [1]. CS належить до хїмічних іритантів універсальної дії, що поєднує виражену сльозогінну та стернітну активність [2, 3].

Із середини ХХ столїття CS широко застосовується у правоохоронній практиці для контролю масових заворушень у складі засобів контролю заворушень (riot control agents, RCAs), а також у військовій підготовці, зокрема арміями НАТО як навчальний

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2026

подразник для тестування ефективності засобів індивідуального захисту та адаптації особового складу до дій в умовах хїмічної загрози [4]. Незважаючи на поширену назву «сльозогінний газ», активні сполуки фактично є твердими речовинами. Ця розбіжність між назвою та фізичною природою речовини відображає ширшу проблему неточного сприйняття CS: на відміну від класифікації як засобу «нелетальної» дії з короткотривалим ефектом, останні дослідження свідчать про можливість розвитку системних порушень, особливо при інтенсивній експозиції у закритих просторах [5–13].

Ключовим науковим досягненням останніх десятиліть стала ідентифікація рецептора TRPA1 (анкіринового рецептора транз'єнтного потенціалу типу 1) як основної молекулярної мішені CS [14, 15]. CS становить також значну екологічну загрозу. Модифіковані форми CS1 та CS2 можуть зберігатися в навколишньому середовищі протягом тижнів і місяців, забруднюючи водні ресурси та ґрунти [16–19]. Сучасні дослідження демонструють токсичний вплив CS на водні екосистеми, включаючи пригнічення фотосинтетичної активності мікроводоростей та порушення життєдіяльності водних мікроорганізмів. Актуальність дослідження підкреслюється численними фактами застосування CS агресором у воєнних діях на території України, що є прямим порушенням Конвенції про хімічну зброю 1993 р. За офіційними даними Збройних Сил України, станом на 1 квітня 2025 р. зафіксовано понад 7700 випадків застосування хімічних агентів, у тому числі боєприпасів на основі CS [20–22]. У лютому 2025 р. Організація із заборони хімічної зброї підтвердила наявність CS у зразках, відібраних на лінії фронту в Дніпропетровській області [23].

Попри накопичення значного масиву експериментальних і клінічних досліджень за останні десятиліття, у сучасній науковій літературі бракує систематичних оглядів, які б комплексно інтегрували дані про молекулярні мішені CS, патофізіологічні механізми його дії, спектр клінічних проявів та довгострокові екологічні наслідки застосування. Більшість наявних публікацій зосереджена на окремих аспектах токсичності CS, що ускладнює формування цілісного уявлення про ризики для здоров'я людини та навколишнього середовища.

Метою нашого огляду був збір, аналіз, пошук та узагальнення даних літератури стосовно фізико-хімічних властивостей та токсикокінетики CS, молекулярних механізмів його дії через рецептори TRPA1, клінічних проявів при різних умовах експозиції, а

також впливу CS на навколишнє середовище та можливостей його біодеградації. Проведено нарративний огляд наукової літератури з питань фізико-хімічних властивостей, токсикокінетики, молекулярних механізмів дії, клінічних ефектів та екологічних наслідків застосування CS. Пошук літератури здійснювався в міжнародних наукових базах даних з використанням ключових термінів: «2-chlorobenzalmalonitrile», «CS», «TRPA1», «tear gas», «toxicology», «neurogenic inflammation», «ecotoxicology», «biodegradation». Пріоритет надавався сучасним публікаціям (2020–2025) та нещодавнім дослідженням (2015–2019) у рецензованих журналах, включаючи оригінальні дослідження молекулярних механізмів активації TRPA1, систематичні огляди клінічних ефектів та екотоксикологічні дослідження.

### **Основні засоби впливу 2-хлорбензальмалонітрилу на функціональні системи**

CS за фізичними властивостями є білою твердою кристалічною речовиною з характерним запахом перцю. Температура кипіння становить 310–315°C, температура плавлення – 93–96°C, що свідчить про термічну стабільність сполуки. Речовина характеризується дуже низькою леткістю: парціальний тиск пари становить 0,00034 мм рт. ст. при 20°C, летучість – 0,71 мг·м<sup>-3</sup>·°C<sup>-1</sup> при 25°C, що забезпечує відносну стабільність у повітрі при звичайних умовах. Розчинність CS у воді обмежена, проте сполука добре розчиняється в органічних розчинниках: ацетоні, діоксані, етилацетаті, бензолі, а також у хлорованих органічних розчинниках, зокрема метиленхлориді [24].

Токсикологічні характеристики CS свідчать про високу біологічну активність сполуки. Поріг подразнення для очей при його впливі становить 0,004 мг/м<sup>3</sup>, найпотужніша дія відбувається при концентрації у 5 мг/м<sup>3</sup> [25]. Приблизна мінімальна летальна концентрація при 10-хвилинній експозиції для людини визначена в 2500 мг/м<sup>3</sup> [26]. Гранично

допустима концентрація встановлена управлінням з охорони праці та техніки безпеки США (OSHA) становить  $0,4 \text{ мг/м}^3$ , а порогове граничне значення визначене Американською конференцією державних промислових гігієністів (ACGIH) –  $0,39 \text{ мг/м}^3$  [27, 28].

Окрім стандартної форми CS, яка має обмежену стійкість через відносно швидкий гідроліз у водному середовищі, розроблено дві гідрофобні модифікації: CS1 та CS2. Ці варіації характеризуються покращеною стабільністю, стійкістю до деградації та здатністю зберігати активність у водному середовищі, що може обмежити або заборонити використання джерел води через їх забруднення [17]. Тривале зберігання властивостей CS2 після розповсюдження може призводити до повторних уражень навіть через 2 міс після первинного використання [16].

### Токсикокінетика

CS детально вивчено при дослідженнях на численних моделях лабораторних тварин [29]. Системна абсорбція CS відбувається переважно через дихальні шляхи, при цьому сполука та її метаболіти швидко потрапляють у системний кровообіг після інгаляційного впливу [29, 30].

Авторадіографічні дослідження на самцях мишей лінії Porton після внутрішньовенного введення радіоактивно міченого CS показали, що вже через 5 хв найбільше накопичення радіоактивності спостерігалось у травному каналі. Через годину виявлялася висока концентрація сигналу в шлунково-кишковому тракті (ШКТ), сечовому міхурі та слинних залозах. Через 24 год залишкова радіоактивність локалізувалася переважно в слинних залозах і ротовій порожнині [31]. Такий розподіл свідчить про активне транспортування, метаболізм та виділення сполуки із залученням екзокринних систем.

CS зазнає швидкої метаболічної трансформації, яка включає два основні шляхи: переважний гідроліз (близько 90%) до 2-хлорбензальдегіду та малонітрилу, та

другорядне відновлення (близько 10%) до 2-хлорбензилмалонітрилу [30]. Основним сечовим метаболітом є 2-хлоргіпурова кислота (49–63% дози), за якою йдуть 2-хлорбензилглюкуронова кислота та інші кон'югати [31]. Концентрація 2-хлоргіпурової кислоти в сечі корелює зі вмістом CS під час впливу та часом відбору сечі, що робить її перспективним ретроспективним біомаркером CS у майбутніх дослідженнях [32]. Печінка відіграє центральну роль у метаболізмі, що підтверджується збільшенням періодів напіввиведення при виключенні печінкового кровообігу [30].

Елімінація CS відбувається за кінетикою першого порядку з надзвичайно короткими періодами напіввиведення з крові людини: CS (5 с), 2-хлорбензальдегід (15 с) та 2-хлорбензилмалонітрил (660 с) [30]. Основним шляхом виведення є екскреція з сечею (44–100% дози), при цьому понад 85% сечової радіоактивності виводиться протягом перших 24 год [31]. Швидка елімінація та короткі періоди напіввиведення вказують на малоїмовірність системної акумуляції при типових експозиціях.

### Механізми дії

*Структура та функціональні властивості TRPA1.* Огляд даних сучасних токсикологічних і нейрофізіологічних досліджень підтверджує, що основною молекулярною мішенню для CS є TRPA1 (анкіриновий іонотропний рецептор транз'єнтного потенціалу типу 1) [6, 14, 33]. TRPA1 належить до родини білків транз'єнтних рецепторних потенціалів (TRP) – класу неселективних катіонних каналів з воротним механізмом, розташованих на клітинній мембрані. Відповідно до гомології амінокислотної послідовності, TRP-канали ссавців поділяються на сім підродин: TRPC (канонічні), TRPV (ванілоїдні), TRPM (меластатинові), TRPP (поліцистинові), TRPML (муколіпінові), TRPA (анкіринові) та TRPN (NOMP-C) [34].

TRPA1-рецептори активуються багатьма

екзогенними та ендогенними речовинами і їх число все ще зростає. На жаль, багато сполук, які спочатку вважалися специфічними для деяких TRP-каналів, виявилися активними й до інших каналів із цієї родини [35]. Іони кальцію є регулятором активності TRPA1, вони можуть як потенціювати, так і інактивувати цей канал. Вважається, що низькі концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  потенціюють TRPA1-канал, тоді як високі – інактивують його [27]. Так, в електрофізіологічних експериментах (patch-clamp) на експресованих TRPA1-каналах у клітинах НЕК293 було показано, що аплікація  $\text{Ca}^{2+}$  із внутрішнього боку мембрани, викликала дозозалежну активацію цих каналів навіть при незначному підвищенні їх вмісту ( $\text{K}/2 \sim 225$  нмоль/л) [28]. Також виявилось, що ці канали можуть активуватись і зовнішньоклітинним  $\text{Ca}^{2+}$ , але така активація також буда зумовлена підвищенням внутрішньоклітинного вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  внаслідок його входу через канали [35].

TRPA1 є збуджуючим іонотропним рецептором, чутливим до численних подразнюючих хімічних сполук, як природного, так і синтетичного походження [35, 36]. TRPA1 зазвичай функціонує як гомотетрамер з шістьма трансмембранними доменами (S1–6); S1 та S2 формують позаклітинну петльову структуру та містять 18 анкіринових повторювальних доменів на своєму N-кінці, котрі можуть бути залучені до міжбілкових взаємодій, таких як зв'язування з фосфоліпазою C (PLC) та кальцієм ( $\text{Ca}^{2+}$ ) [37, 38].

Останні структурні дослідження з використанням крио-електронної мікроскопії розкрили, що канал має складну архітектуру з декількома функціональними доменами: ділянкою, яку в літературі називають алостеричним некусом, що містить сайти зв'язування електрофілів, селективний фільтр для контролю іонної проникності та консервативний кальційзв'язувальний сайт для регуляції активності [39]. Він є неселективним катіонним каналом, що функціонує як сенсор електрофільних, оксидативних та

пдрозражуючих агентів [14, 40]. Активація TRPA1 ініціює каскад ноцицептивних, запальних і вегетативних реакцій у відповідь на шкідливі стимули, включно з нейрогенним запаленням та сенсорною гіперреактивністю – процесами, що лежать в основі клінічних проявів дії CS [6, 14, 35, 40].

*Експресія TRPA1 в органах та тканинах.* TRPA1 широко експресується у клітинах як нейронального, так і не нейронального походження, що вказує на його багатофункціональну роль у сенсорній трансдукції та підтриманні гомеостазу [41]. У нервовій системі він локалізується у сенсорних нейронах малого діаметра гангліїв задніх корінців (DRG), трійчастого та вестибулокохлеарного гангліїв. У дихальній системі TRPA1 виявлений в епітелії трахеї, бронхів і альвеол, у серцево-судинній – у ендотелії судин, кардіоміоцитах та фібробластах. У травному тракті – в ентохромафінних клітинах кишечника та  $\beta$ -клітинах підшлункової залози, а в сечовидільній – в епітелії ниркових каналців, уротелії та гладком'язових клітинах сечового міхура. Крім того, TRPA1 експресується в меланоцитах шкіри та в імунних клітинах, включаючи макрофаги, дендритні клітини, Т-лімфоцити, нейтрофіли та тучні клітини [42], що підтверджує його участь у нейро-сенсорному моніторингу зовнішнього середовища та імунних відповідях і пояснює мультисистемні ефекти при впливі CS.

Іонні канали забезпечують функціонування нервової системи, оскільки залучені у деполяризацію нейронів, аксонну провідність та вивільнення нейромедіаторів. Вони розташовані в мембранах всіх збудливих тканин та беруть участь у механізмах ноцицепції. Модуляція сигналізації іонних каналів невеликими молекулами, може бути дієвою в гальмуванні перебігу больових синдромів різної етіології. Наразі незначна кількість іонних каналів відіграють роль потенційних мішеней для розробки антиноцицептивних препаратів. Це доведено даними медичної хімії та різноманітними біофізичними і фар-

макологічними дослідженнями. Крім того до мультисистемної відповіді можуть призводити медіатори запалення, які починають вивільнятися після першого контакту отруйної речовини з рецептором [33].

*Роль TRPA1 у запальних процесах.* TRPA1 розглядається як «сторожова» молекула клітинного стресу, пошкодження тканин та запальних відповідей, а також як важливий медіатор індукції імунної реакції при запаленні [40]. За даними Garrison та співавт. [43], TRPA1 виконує подвійну функцію, слугуючи одночасно ампліфікатором запального процесу і сенсором медіаторів запалення.

Цей рецептор здатний до безпосередньої або опосередкованої активації через запальні сигнальні молекули, а також під впливом підвищеної температури та оксидативних сполук у вогнищі запалення. Додатково TRPA1 бере участь у регуляції активності транскрипційних факторів та протеїнкіназ, що є компонентами прозапальних, і так саме протизапальних сигнальних мереж [43].

Множинні тваринні моделі захворювань підтверджують, що TRPA1 відіграє важливі ролі в ініціації, прогресуванні та підтримці хронічних запальних захворювань та травми тканин, включаючи бронхіальну астму, діабет, артрит та шкірні захворювання, що робить його привабливою терапевтичною мішенню для фармакологічного втручання [35–40].

*Молекулярні механізми електрофільної активації.* TRPA1 може активуватися екзогенними стимулами трьома різними шляхами: екзогенні стимули активують протеїнкіназу C (PKC) через G-білокспряжені рецептори (GPCR) та рецепторні тирозинкінази (RTKs) для регуляції активності каналів TRPA1; низькомолекулярні органічні речовини та ендогенні естери діють як ліганди TRPA1 для активації каналу; крім того, температурні зміни та механічна стимуляція безпосередньо впливають на канал TRPA1, сприяючи його відкриттю та активації.

*Двостадійний механізм ковалентної модифікації.* Сучасні структурно-функціональні

дослідження встановили, що електрофільні сполуки, до яких належить CS, активують TRPA1 через специфічний двостадійний механізм [39].

Перша стадія – первинна модифікація: Електрофіль атакує надзвичайно реактивний цистеїновий залишок С621, розташований у цитоплазматичному домені рецептора. Цей залишок має винятково високу нуклеофільність більше ніж у 6000 разів вищу за звичайні цистеїни [44] завдяки сприятливому хімічному мікрооточенню [39].

Друга стадія – структурна реорганізація: Модифікація С621 призводить до переорієнтації активаційної петлі (A-loop) з положення вниз у положення вгору. Це експонує другий цистеїновий залишок С665 та стабілізує ключовий амінокислотний залишок К671 через взаємодію з TRP доменом [39].

*Глобальні конформаційні зміни.* Ковалентна модифікація цистеїнових залишків ініціює каскад структурних перебудов у всій молекулі TRPA1, при цьому трансмембранна ділянка повертається приблизно на 15° відносно цитоплазматичного домену, що призводить до синхронного відкриття «верхніх воріт» (селективний фільтр, залишки G914/D915) та «нижніх воріт» (залишки I957/V961). Діаметр пори збільшується з 5,3 до 7,8 Å на рівні нижніх воріт, а підвищення негативного електростатичного потенціалу навколо селективного фільтра значно збільшує проникність для кальцію [39].

*Експериментальні докази активації TRPA1 агентом CS.* Він належить до класу електрофільних хімічних активаторів TRPA1, до якого також входять ізоціанати (пекучі сполуки в гірчичній олії, васабі та хроні), акролеїн та інші реактивні сполуки [15, 45]. Враховуючи загальні принципи електрофільної активації, встановлені для інших активаторів [39], CS, імовірно, відповідає тому самому двостадійному механізму ковалентної модифікації критичних цистеїнових залишків.

Початкові дослідження Вгône та співавт. [14] визначили CS як один з найпотужні-

ших агоністів людського TRPA1 (hTRPA1) з  $EC_{50}$  0,9 нмоль/л у флуориметричних експериментах. Автори довели, що активація відбувається через ковалентну модифікацію цистеїнових залишків рецептора, а не через класичну взаємодію ліганд-рецептор. Аналіз ядерного магнітного резонансу (NMR-аналіз) продемонстрував швидке та оборотне утворення тіолових аддуктів, підтверджуючи високу електрофілість CS. Принципово важливою виявилась абсолютна селективність CS до TRPA1 без активації TRPV1 або TRPM-8 каналів.

Подальші дослідження Annas та співавт. [15] уточнили фармакологічні параметри CS для hTRPA1 ( $EC_{50}$  0,7 нмоль/л) та виявили критичну видову різницю: hTRPA1 у 29 разів чутливіший порівняно з мишачим (0,016 щодо 0,47 мкмоль/л) [14]. Дослідження функціональної активності показало дозозалежне вивільнення пептиду, пов'язаного із геном кальцитоніну (CGRP) з DRG культур ( $EC_{50}$  890 нмоль/л), що підтверджує залучення ноцицептивних шляхів. Безпека інтрадермального введення була продемонстрована при концентраціях до 20 ммоль/л з повним відновленням тканин через 14 днів.

Порівняльний аналіз потужності CS відносно інших активаторів TRPA1, проведений Rothenberg та співавт. [6], показав виняткові фармакологічні характеристики цієї сполуки. CS виявився більш ніж у 10000 разів потужнішим за природні агоністи TRPA1, наприклад, гірчична олія (алілізотіоціанат), що традиційно використовується як еталонний активатор каналу. Про високу потужність активації каналу повідомляє також дослідницька група фармакологів під керівництвом Bröne [14].

*Кальцієва сигналізація та регуляція.* Структурні дослідження виявили висококонсервативний кальційзв'язувальний сайт у TRPA1 (залишки E788, Q791, Y799, N805, E808), подібний до сайтів у TRPM2, TRPM4 та TRPM8 каналах [39]. Цей сайт контролює три аспекти кальцієвої регуляції: потенціацію (початкове посилення активності каналу),

десенситизацію (подальше зниження чутливості при тривалій експозиції) та активацію через метаботропні рецептори за участю G-білокопосередкованих сигнальних шляхів.

*Фізіологічні наслідки кальцієвого сигналу.* Активація TRPA1 електрофілами призводить до масивного входу кальцію та натрію, що ініціює: деполяризацію сенсорних нейронів, вивільнення нейропептидів (субстанція P, CGRP), нейрогенне запалення з вазодилатацією та екстравазацією плазми, активацію больових і захисних рефлексів [33, 40].

*Патофізіологічні наслідки активації TRPA1.* Поглиблені дослідження Achanta та співавт. [33] спростували концепцію CS як агента з транзійтними ефектами. Використовуючи модель ураження вуха мишей, автори довели, що CS індукує стійкі пошкодження з хронічним запаленням протягом 5 днів. Експозиція CS викликала виражений набряк (збільшення товщини вуха на 61%), різке підвищення вмісту прозапальних медіаторів MMP9 (+59%), KC/CXCL1 (+97%), IL-1 $\beta$  (+82%) та екстравазацію плазми (+36%). Гістопатологічно було знайдено епідермальне потовщення, кератиноліз та лейкоцитарна інфільтрація. Це узгоджується з механізмом ковалентної модифікації TRPA1 [39], оскільки такі зв'язки є відносно незворотними порівняно з класичною взаємодією ліганд-рецептор.

Після введення селективних антагоністів TRPA1 (HC-030031 та A-967079) спостерігалося суттєве зменшення проявів запалення, у тому числі зменшення товщини вухної раковини, маси біоптатів, концентрації цитокінів, інтенсивності судинної проникності та гістологічних ознак ушкодження [33]. Ці дані свідчать, що CS викликає гостру та персистуючу запальну відповідь саме через активацію TRPA1 у шкірі, й що фармакологічне блокування цього каналу може бути перспективним підходом до лікування уражень, індукованих CS.

*Загальні висновки щодо механізму дії CS.* Сукупність результатів формує цілісну

концепцію: надпотужна селективна активація TRPA1 завдяки ковалентній модифікації ініціює каскад нейрогенного запалення, що призводить до стійких тканинних пошкоджень та обґрунтовує необхідність фармакологічного втручання через TRPA1-опосередковані механізми.

Комплексний аналіз експериментальних і оглядових джерел підтверджує, що TRPA1 є основною молекулярною мішенню токсичної дії CS. Висока афінність і селективність CS до цього рецептора, яка доведена методами молекулярної біології та електрофізіології, пояснює швидкий початок гострих сенсорних симптомів (печіння, біль, кашель), а залучення прозапальних нейропептидів і цитокінів – розвиток нейрогенного та системного запалення. Широка експресія TRPA1 у клітинах різних органних систем, зокрема шкіри, респіраторного епітелію, судинного ендотелію та імунних клітинах, зумовлює мультисистемні клінічні прояви при дії CS.

*Методологічні обмеження клінічних досліджень.* Аналіз клінічних ефектів впливу CS ускладнюється кількома методологічними обмеженнями, які характерні для більшості наявних сучасних досліджень. По-перше, переважна кількість клінічних спостережень стосується ситуацій комбінованої експозиції до CS та інших іритантів, зокрема ОС (олеорезину капсикум) і CN (хлорацетофенон) [7–9]. Це, з одного боку, відповідає реальним тактичним умовам застосування, але, з іншого – унеможливує ізолювану оцінку специфічних патофізіологічних механізмів саме CS.

По-друге, більшість доступних даних походить з описів клінічних випадків, ретроспективних серій та крос-секційних опитувань постраждалих, що суттєво обмежує можливості встановлення чітких причинно-наслідкових зв'язків.

*Систематичні огляди клінічних ефектів CS.* Найбільш систематизовані дані про клінічні ефекти CS надано в огляді Dimitroglou та співавт. [5], який включив 35

досліджень, зокрема 90 клінічних випадків з підтвердженим ізолюваним впливом CS. Ураження найчастіше охоплювали шкіру (61%), очі (57%) та дихальну систему (40%), з варіабельною тривалістю симптомів: від кількох хвилин (сльозотеча, печіння очей та шкіри) до тижнів і навіть років (реактивний бронхоспазм, дерматити). Автори також зафіксували випадки тяжких ускладнень, включно з багатосистемною гіперсенситивністю, необхідністю госпіталізації, а також довготривалими постекспозиційними ефектами, особливо у випадках експозиції у закритих приміщеннях.

Ці результати були незалежно підтверджені у огляді Нааг та співавт. [9], який охоплює 31 дослідження з 11 країн та описує 5131 потерпілого. Серед них задокументовано 9261 ушкодження, з яких 8,7% були тяжкими (опіки, ушкодження дихальних шляхів, втрата зору, психічні порушення), а щонайменше 67 осіб зазнали стійкої втрати працездатності. Особливо небезпечними виявились сценарії із тривалим впливом, високою концентрацією або застосуванням у закритих приміщеннях.

Важливо зазначити, що огляд Нааг та співавт. [9] включав порівняльні дані щодо впливу CS і ОС, що дає змогу оцінити різницю в тяжкості спричинених ушкоджень. Із задокументованих 7156 травм від ОС лише 6% були класифіковані як тяжкі, тоді як серед 1148 травм від CS тяжкими виявилися 27,9% випадків. Це свідчить про суттєво вищий потенціал CS спричиняти серйозні ускладнення порівняно з ОС. Водночас з огляду на методологічну гетерогенність джерел, включених до огляду, інтерпретація частоти тяжких клінічних ефектів саме від CS потребує обережності.

*Мультисистемні клінічні прояви.* Отримані дані узгоджуються з результатами ретроспективного дослідження Јага Bravo та співавт. [8], проведеного після протестів у Сантьяго-де-Чилі, яке охопило 112 осіб, підданих впливу комбінації CS та ОС. Найчасті-

шими проявами були печіння в очах (62,5%), респіраторний дистрес (54,4%) і порушення зору (51,7%). У медичних волонтерів, які діяли в умовах тривалої експозиції, частота ускладнень була вищою, з переважанням мультисистемних симптомів, включно з дерматологічними, офтальмологічними та кардіоваскулярними. Також через неможливість диференціювати клінічні ефекти для кожного агенту окремо, ці результати слід інтерпретувати з обережністю при оцінці токсичності саме CS. Проте наявність подібного спектру симптомів, особливо при високій інтенсивності впливу, корелює з результатами огляду Dimitroglou та співавт. [5], та свідчить про потенціал тяжких наслідків при застосуванні іритантів.

*Гепатотоксичність та гіперсенситивні реакції.* Під час протестів зафіксовано низку ускладнень після багаторазової експозиції до сльозогінних агентів (CS та OC), зокрема клінічно підтверджений випадок токсичного гепатиту [12]. Попри відсутність даних про ізольовану дію CS, автори не виключають імунозалежну гепатотоксичність, що узгоджується з описаними у літературі реакціями гіперсенситивності [5]. Цей випадок набуває особливого значення у світлі детального опису Hill та співавт. [46], де у постраждалого після ізольованого впливу CS був діагностований мультисистемний гіперсенситивний синдром, включно з гепатитом, підтвердженим біохімічно та імунологічно.

*Офтальмологічні ускладнення.* Огляд сучасних токсикологічних ускладнень, пов'язаних з дією RCAs, представлений у публікації Quiroga-Garza та співавт. [11], який акцентує увагу на потенційно тяжких офтальмологічних наслідках після експозиції, які потребують спеціалізованого медичного втручання. Найпоширенішими проявами впливу CS, які стрімко розвивались, були сльозотеча, блефароспазм, подразнення та кон'юнктивіт. Вони також вказують на відсутність специфічних засобів лікування та потребу у формалізованих клінічних прото-

колах для надання допомоги постраждалим і захисту медичного персоналу від вторинного забруднення.

*Респіраторні ускладнення.* Клінічні результати попередніх оглядів підкріплюються польовими спостереженнями під час протестів у Туреччині. У дослідженні Pıgaz та співавт. [10] було обстежено 86 осіб, які зазнали дії CS та OC, з фокусом на респіраторні симптоми та зміни функції легень. Переважна більшість учасників повідомляли про кашель (71,9%), задишку (69,8%), мокротиння (36%) і біль у грудях (37,3%), причому скарги були більш вираженими серед осіб після експозиції у закритих приміщеннях.

Показники дихальної функції (FVC і FEV<sub>1</sub>) були зниженими у перші 24 год. після впливу, особливо у некурців, що демонструє гостре подразнення бронхолегеневої системи. У курців ці зміни були статистично значущими, що може свідчити про потенційно синергічний ефект між тютюновим димом і дією застосованих агентів. Незважаючи на те, що дослідження не диференціює ефекти CS та OC, результати узгоджуються з патернами респіраторної токсичності, описаними Dimitroglou та співавт. [5] і підсилюють дані про небезпеку використання CS у замкнених приміщеннях.

У масштабному проспективному дослідженні Hout та співавт. [13], проведеному серед 6723 військовослужбовців під час базової підготовки армії США, встановлено, що ризик розвитку гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) після проходження камери з CS, без засобів індивідуального захисту органів дихання, був більш ніж у 2,4 раза вищим порівняно з періодом до експозиції. Також виявлено статистично значущу залежність між частотою ГРЗ та концентрацією CS у повітрі. Ймовірні механізми включають як безпосереднє подразнення епітелію дихальних шляхів, так і опосередковане підвищення ризику інфекцій. Ці дані свідчать про потенційно шкідливий ефект навіть короткочасної CS-експозиції в умовах підвищеної концентрації.

*Дозозалежні ефекти та ендокринні порушення.* Torgrimson-Ojerio та співавт. [7] на основі опитування 2257 осіб, що зазнали впливу RCAs під час протестів у Портленді, описано широке коло симптомів – від подразнення очей і дихальних шляхів до тривожних станів і менструальних порушень. Частота скарг зростала зі збільшенням днів експозиції, що вказує на можливу дозозалежну відповідь. Зокрема, понад половина жінок повідомила про зміни менструального циклу, що дало змогу авторам припустити потенційний опосередкований ефект на ендокринну систему. Водночас через самозвітність даних, відсутність клінічної верифікації та невизначеність щодо конкретного хімічного агенту, результати не можна однозначно екстраполювати на ізольовану дію CS.

*Психоемоційні наслідки.* Поряд із соматичними ураженнями, низка досліджень вказує на суттєвий психоемоційний вплив RCAs, включно зі CS. У систематичному огляді Naag та співавт. [9] наведено дані про розвиток посттравматичного стресового розладу та депресії після впливу, зокрема ПТСР було виявлено у третини постраждалих.

Подібні результати отримано у дослідженні Unuvar та співавт. [12], де психічні порушення виявлено у майже половини обстежених, включно з тими, хто зазнав лише впливу RCAs (CS та OC) без фізичних травм. Це підкреслює здатність RCAs спричиняти як фізіологічні, так і психоемоційні розлади, навіть у відсутності прямого насильства.

*Летальні випадки.* Огляд Naag і співавт. [9] демонструє, що використання RCAs у закритих приміщеннях без безпечних шляхів евакуації значно збільшує ризик смертельних наслідків внаслідок масової паніки та тисняви. Додатковою небезпекою є механічні травми від снарядів з RCAs: за даними Wani і співавт. [47] та Noz і співавт [48], безпосереднє влучення снарядів призводить до грубого руйнування м'яких тканин, пошкодження судин та може спричиняти смертельні проникаючі травми голови. Ці дані підкреслюють,

що клінічні наслідки застосування RCAs значною мірою залежать від умов експозиції та можуть суттєво відрізнятися від контрольованих лабораторних умов.

*Шляхи експозиції та клінічні прояви.* Шлях експозиції суттєво впливає на профіль клінічних проявів. При інгаляційному надходженні переважають респіраторні, офтальмологічні ефекти внаслідок високої концентрації TRPA1 у трійчастих нервах та епітелії дихальних шляхів. Прямий контакт зі шкірою призводить до локальних дерматологічних реакцій.

Полісистемний характер клінічних проявів CS безпосередньо корелює з широкою тканинною експресією TRPA1 та його роллю у нейрогенному запаленні [14, 40]. Ієрархія ураження органних систем відображає як концентрацію рецепторів у відповідних тканинах, так і анатомічні особливості експозиції.

*Загальні висновки щодо клінічних ефектів CS.* Праця Dimitroglou та співавт. [5] залишається єдиним систематичним оглядом, яка об'єднує дані про ізольований вплив CS, що підкреслює його цінність та необхідність подальших досліджень.

Комплексний аналіз як ізольованих, так і комбінованих експозицій демонструє мультисистемний характер клінічних проявів CS з потенціалом розвитку тяжких ускладнень, включно з багатосистемною гіперсенситивністю, респіраторними, дерматологічними та офтальмологічними пошкодженнями та психоемоційними розладами.

Клінічні дані про комбіновані експозиції залишаються важливим джерелом інформації для розуміння потенційних ризиків та наслідків застосування CS у комбінації з іншими RCAs.

### **Вплив CS на навколишнє середовище**

Попри відносну хімічну нестабільність звичайної форми CS у воді й повітрі, його застосування супроводжується значним екологічним ризиком. Зокрема, він чинить токсичну

дію на широкий спектр мікроорганізмів та водних мешканців, а продукти його гідролізу здатні викликати додаткове навантаження на екосистему.

У дослідженні Gheorghe та співавт. [17], присвяченому оцінці токсичності CS для мікроорганізмів, встановлено, що речовина пригнічує життєдіяльність таких представників мікробіоти, як *Lactobacillus* sp., *Saccharomyces* sp., *Paramecium* sp. та *Chlorella* sp. Найбільш чутливими виявилися інфузорії та пробіотичні бактерії, що вказує на ризик глибоких порушень мікробного балансу у ґрунтових і водних середовищах.

У наступній експериментальній роботі тієї самої дослідницької групи [18], вивчались ефекти CS на зелену водорість *Chlorella* *rupeoidosa*. Автори показали, що під впливом токсиканта знижується фотосинтетична активність, порушується морфологія клітин і пригнічується продукція кисню – усе це є ознаками оксидативного стресу. Незважаючи на негативний вплив, клітини демонстрували здатність до часткового відновлення, що відкриває перспективи для подальшого використання *Chlorella* як біоіндикатора та агента біоочищення.

Особливе значення має ще одне дослідження цього колективу [19], у якому доведено, що культура цієї зеленої водорості здатна ефективно розкладати не лише сам CS, але й його метаболіти – зокрема, малонітрил і о-хлорбензальдегід. Було продемонстровано, що в контрольованих умовах міководорості повністю усували CS з водного середовища без залишку. Автори зазначають, що при оптимізації параметрів (температура, рН, освітлення, аерація) можна досягти високої ефективності біодеградації, що створює підґрунтя для використання цих мікроорганізмів у біореакторах чи системах очищення природних або техногенних водойм.

Важливо зазначити, що всі експериментальні дослідження, згадані вище, стосуються класичної (немодифікованої) форми CS. Таким чином, екотоксикологічні висновки,

зокрема щодо здатності до біодеградації, не можуть автоматично поширюватися на гідрофобні або інкапсульовані форми CS1 і CS2. Через підвищену стабільність та знижену розчинність у воді вони потребують окремої оцінки екологічного впливу в умовах реального середовища.

Таким чином, сучасні дослідження дають змогу сформувати подвійне бачення екологічної ролі CS: з одного боку, як токсичної та екологічно стійкої речовини, що спричиняє порушення мікробіоценозів і біопродуктивності, а з іншого – як об'єкта перспективної біотехнологічної утилізації. Залучення міководоростей *Chlorella* sp. для біодеконтамінації забруднених середовищ може стати ефективною альтернативою хімічним методам нейтралізації. Подальші дослідження мають бути зосереджені на розробці біореакторних систем, адаптованих до реальних умов застосування CS-засобів у цивільному чи військовому контексті.

## ВИСНОВКИ

1. Молекулярні механізми дії CS через TRPA1 є найважливішим науковим досягненням, що розкрило двостадійний механізм ковалентної активації та пояснило надзвичайну потужність ( $EC_{50}$  0,7–0,9 нмоль/л) і видову специфічність CS.

2. Клінічні дані спростовують концепцію CS як безпечного засобу з транзйєнтними ефектами. Мультисистемні ураження (шкіра – 61%, очі – 57%, дихальна система – 40%) можуть тривати від хвилин до років, включаючи тяжкі ускладнення при експозиції у закритому просторі.

3. Модифіковані форми CS1 та CS2 створюють нові екологічні ризики через підвищену стабільність та здатність спричиняти повторні ураження протягом місяців після застосування, що кардинально змінює профіль безпеки порівняно з класичною формою.

4. Біотехнологічна деградація CS міководоростями *Chlorella* sp. демонструє пер-

спективи біологічної нейтралізації, проте ці підходи потребують подальших досліджень.

5. Масштабне військове застосування CS (понад 7700 випадків в Україні, станом на 1 квітня 2025 р.) актуалізує питання міжнародно-правового статусу хімічних іритантів у збройних конфліктах та необхідність перегляду положень Конвенції про хімічну зброю.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.*

**O.Yu. Goncharenko<sup>1</sup>, O.O. Manzhos<sup>1</sup>,  
M.D. Yanchuk<sup>2</sup>.**

## **2-CHLOROBENZALMALONONITRILE: MECHANISMS OF ACTION, CLINICAL EFFECTS AND ENVIRONMENTAL ASPECTS**

<sup>1</sup>Kyiv Institute of the National Guard of Ukraine;

<sup>2</sup>National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute»; e-mail: ngu.go.phd@gmail.com.

2-Chlorobenzalmononitrile (CS) is a highly active irritant widely used in law enforcement and military training. A key scientific achievement has been the identification of the TRPA1 receptor as the primary molecular target of CS. Recent structural studies of TRPA1 have revealed general principles of electrophilic activation, including a two-stage mechanism of covalent modification of critical cysteine residues that initiates global conformational changes with transmembrane domain rotation and pore diameter enlargement. In this review, we summarize current knowledge about the molecular mechanisms of CS action through TRPA1, clinical effects under various exposure conditions, environmental consequences of modified forms application, and biodegradation possibilities. CS demonstrates extraordinary potency with an EC<sub>50</sub> of 0.7-0.9 nM and species specificity for hTRPA1. Clinical data refute the concept of CS as a safe agent with transient effects. Post-exposure consequences include skin lesions in 61% of cases, ocular injuries in 57%, and respiratory system involvement in 40%, with variable symptom duration ranging from minutes to weeks and even years. Severe complications have been documented, including multisystem hypersensitivity, reactive bronchospasm, and dermatitis, particularly during exposure in enclosed spaces. Modified forms CS1 and CS2 are characterized by increased environmental stability and the ability to cause repeated injuries 2 months after application. CS exerts toxic effects on microorganisms, including probiotic

bacteria and microalgae. Microalgae *Chlorella* sp. demonstrate the ability to biodegrade unmodified CS. Widespread use of CS in military operations on Ukrainian territory by the aggressor state necessitates the development of effective neutralization strategies and treatment methods.

**Key words:** 2-chlorobenzalmononitrile; CS; TRPA1; tear gas; toxicology; neurogenic inflammation; ecotoxicology; biodegradation.

## **REFERENCES**

1. Corson BB, Stoughton RW. Reactions of alpha, beta-unsaturated dinitriles. *J Am Chem Soc.* 1928;50(10): 2825-37.
2. Djadchenko VV, Petrukhin SY, Novikov OI. Chemical warfare agents: handbook in 3 volumes. Vol. 1, Chemical weapons. Kharkiv: FOP Brovin OV; 2018. [Ukrainian].
3. Ditter JM, Heal CS. Application and use of riot control agents. In: riot control agents: issues in toxicology, safety, and health, Olajos EJ, Stopford W, eds. Boca Raton, Fla: CRC Press; 2004: Chap 2.
4. Department of Defense. Final Report: Human Effects of Riot Control Agents. Fort Detrick (MD): U.S. Army Medical Research Institute of Chemical Defense; 2017. Report No.: AD1036779.
5. Dimitroglou Y, Rachiotis G, Hadjichristodoulou C. Exposure to the riot control agent CS and potential health effects: a systematic review of the evidence. *Int J Environ Res Publ Health.* 2015;12(2):1397-411. doi:10.3390/ijerph120201397.
6. Rothenberg C, Achanta S, Svendsen ER, Jordt SE. Tear gas: an epidemiological and mechanistic reassessment. *Ann NY Acad Sci.* 2016;1378(1):96-107. doi:10.1111/nyas.13141.
7. Torgrimson-Ojerio BN, Mularski KS, Peyton MR, Keast EM, Hassan A, Ivlev I. Health issues and healthcare utilization among adults who reported exposure to tear gas during 2020 Portland (OR) protests: a cross-sectional survey. *BMC Publ Health.* 2021;21:803. doi:10.1186/s12889-021-10859-w.
8. Jara Bravo C, Cernuda Martínez JA, Arcos González P. Short-term health effects of tear agents chlorobenzylidenemalononitrile and oleoresin capsicum during the civil riots of Santiago de Chile in 2019-2020. *Toxicol Res.* 2025;41:291-301. doi:10.1007/s43188-025-00282-3.
9. Haar RJ, Iacopino V, Ranadive N, Weir S, Al-Salim Y. Health impacts of chemical irritants used for crowd control: a systematic review of the injuries and deaths caused by tear gas and pepper spray. *BMC Publ Health.* 2017;17:831. doi:10.1186/s12889-017-4814-6.
10. Ilgaz A, Uyanusta FÇK, Arbak P, Muezzinoğlu A, Çiftçi TU, Akpınar S, Fırat H, Güven SF, Çiftçi B, Karaoğlanoğlu S, Dağlı E, Erkan F. Extensive exposure to tear gases in Ankara. *Turk Thorac J.* 2019;20(2):108-13. doi:10.5152/TurkThoracJ.2018.18096.
11. Quiroga-Garza ME, Ruiz-Lozano RE, Azar NS, Mousa

- HM, Komai S, Sevilla-Llorca JL, Perez VL. Noxious effects of riot control agents on the ocular surface: pathogenic mechanisms and management. *Front Toxicol.* 2023;5:1191982. doi:10.3389/ftox.2023.1191982.
12. Unuvur U, Yilmaz D, Ozyildirim I, Dokudan EY, Korkmaz C, Doğanoglu S, Kutlu L, Fincanci SK. Usage of riot control agents and other methods resulting in physical and psychological injuries sustained during civil unrest in Turkey in 2013. *J Forensic Leg Med.* 2017;45:47-52. doi:10.1016/j.jflm.2016.11.007.
  13. Hout JJ, White DW, Artino AR, Knapik JJ. O-chlorobenzylidene malononitrile (CS riot control agent) associated acute respiratory illnesses in a US Army Basic Combat Training cohort. *Mil Med.* 2014;179(7):793-8. doi: 10.7205/MILMED-D-13-00514.
  14. Brône B, Peeters PJ, Marrannes R, Mercken M, Nuydens R, Meert T, Gijzen HJ. Tear gasses CN, CR, and CS are potent activators of the human TRPA1 receptor. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;231(2):150-6. doi:10.1016/j.taap.2008.04.005.
  15. Annas A, Berg AL, Nyman E, Meijer T, Lundgren V, Franzén B, Ståhle L. Towards development of a dermal pain model: *In vitro* activation of rat and human transient receptor potential ankyrin repeat 1 and safe dermal injection of o-chlorobenzylidene malononitrile to rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;117(6):375-82. doi: 10.1111/bcpt.12427.
  16. Bunker RJ. Nonlethal weapons: terms and references. US Air Force Academy (CO): Institute for National Security Studies; 1997 Jul. Occasional Paper No. 15.
  17. Gheorghe V, Gheorghe CG, Bondarev A, Somoghi R. Ecotoxicity of o-chlorobenzylidene malononitrile (CBM) and toxicological risk assessment for SCLP biological cultures (*Saccharomyces sp.*, *Chlorella sp.*, *Lactobacillus sp.*, *Paramecium sp.*). *Toxics.* 2023;11(3):285. doi:10.3390/toxics11030285.
  18. Gheorghe V, Gheorghe CG, Popovici DR, Mihai S, Dragomir RE, Somoghi R. Reduction of oxygen production by algal cells in the presence of o-chlorobenzylidene malononitrile. *Bioengineering.* 2024;11(6):623. doi:10.3390/bioengineering11060623.
  19. Gheorghe V, Gheorghe CG, Popovici DR, Mihai S, Calin C, Sarbu EE, Doukeh R, Grigoriu N, Toader CN, Epure C, Matei V. Synthesis, purity check, hydrolysis and removal of o-chlorobenzylidene malononitrile (CBM) by biological selective media. *Toxics.* 2023;11(8):672. doi:10.3390/toxics11080672.
  20. 2. Russia grossly violates the Chemical Weapons Convention [Internet]. Armed Forces of Ukraine; 2025 Apr 1 [cited 2025 May 6]. [Ukrainian].
  21. 3. Ukrainian Armed Forces. Russian aggressor systematically uses munitions with chemical substances against Ukrainian military [Internet]. Armed Forces of Ukraine; 2025 Mar 5 [cited 2025 Mar 12]. [Ukrainian].
  22. Radchenko OM, Stadnik SM, Komarytsia OI, Fedyk OV. Lessons of the full-scale Russian invasion: poisoning by irritating-asphyxiating chemical warfare agents (own clinical case). *Ukr J Mil Med.* 2024;5(1):18-22. doi:10.46847/ujmm.2024.1(5)-141 [Ukrainian].
  23. Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons. OPCW issues report on second technical assistance visit to Ukraine following allegations of chemical weapon use. The Hague: OPCW; 2025 Feb. <https://www.opcw.org/media-centre/news/2025/02/opcw-issues-report-second-technical-assistance-visit-ukraine-following>.
  24. National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem compound summary for CID 17604, 2-chlorobenzalmalononitrile [Internet]. Bethesda (MD): NCBI; 2025 [cited 2025 Apr 3].
  25. Beswick FW. Chemical agents used in riot control and warfare. *Hum Toxicol.* 1983;2(2):247-56. doi:10.1177/096032718300200213.
  26. Olajos EJ. Biochemistry, biological interactions, and pharmacokinetics of riot control agents. In: Riot control agents: issues in toxicology, safety, and health, Olajos EJ, Stopford W, editors. Boca Raton (FL): CRC Press; 2004. p. 37-63.
  27. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). o-Chlorobenzylidene malononitrile. [Internet]. Washington (DC): US Department of Labor; [cited 2025 May 26]. Available from: <https://www.osha.gov/chemicaldata/333>.
  28. American Conference of Governmental and Industrial Hygienists. o-Chlorobenzylidene malononitrile [Internet]. Cincinnati (OH): American Conference of Governmental and Industrial Hygienists; [cited 2025 May 26].
  29. National Research Council. Tear gas (CS). In: Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals. Vol. 16. Washington (DC): National Academies Press; 2014. p. 309-46. doi.org/10.17226/18707.
  30. Leadbeater L. The absorption of ortho-chlorobenzylidene malononitrile (CS) by the respiratory tract. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1973 May;25(1):101-10.
  31. Brewster K, Harrison JM, Leadbeater L, Newman J, Upshall DG. The fate of 2-chlorobenzylidene malononitrile (CS) in rats. *Xenobiotica.* 1987 Aug;17(8):911-24.
  32. Buchanan MA, Hout JJ, Bragg W, Stubner A, Brueggemeyer M. Association between exposure to o-chlorobenzylidene malononitrile (CS riot control agent) and urinary metabolite 2-chlorohippuric acid in US Army mask confidence training. *J Occup Environ Hyg.* 2017;14(7):D94-8. doi:10.1080/15459624.2017.1316387.
  33. Achanta S, Chintagari NR, Balakrishna S, Liu B, Jordt SE. Pharmacologic inhibition of TRPA1 counteracts CS tear gas agent-induced cutaneous injuries. *J Pharmacol Exp Ther.* 2024;388(2):613-23. doi: 10.1124/jpet.123.001666.
  34. Talavera K, Startek JB, Alvarez-Collazo J, Boonen B, Alpizar YA, Sanchez A, Naert R, Nilius B. Mammalian transient receptor potential TRPA1 channels: from structure to disease. *Physiol Rev.* 2020 Apr 1;100(2):725-803. doi:10.1152/physrev.00005.2019.
  35. Petruschenko MA, Petruschenko EA, Lukyanetz EA. Structure, properties and physiological role of TRPA1 receptors. *Fiziol Zh.* 2021;67(1):44-56. doi:10.15407/fz67.01.044.

36. Clapham DE. Pain-sensing TRPA1 channel resolved. *Nature*. 2015;520(7548):439-41. doi: 10.1038/nature14383.
37. Peng G, Shi X, Kadowaki T. Evolution of TRP channels inferred by their classification in diverse animal species. *Mol Phylogenet Evol*. 2015 Mar;84:145-57. doi: 10.1016/j.ympev.2014.06.016.
38. Yao K, Dou B, Zhang Y, Chen Z, Li Y, Fan Z, Ma Y, Du S, Wang J, Xu Z, Liu Y, Lin X, Wang S, Guo Y. Inflammation-the role of TRPA1 channel. *Front Physiol*. 2023 Feb 16;14:1093925. doi: 10.3389/fphys.2023.1093925.
39. Zhao J, Lin King JV, Paulsen CE, Cheng Y, Julius D. Irritant-evoked activation and calcium modulation of the TRPA1 receptor. *Nature*. 2020;585(7823):141-5. doi:10.1038/s41586-020-2480-9.
40. Viana F. TRPA1 channels: molecular sentinels of cellular stress and tissue damage. *J Physiol*. 2016 Aug 1;594(15):4151-69. doi: 10.1113/JP270935.
41. Li J, Zhang H, Du Q, Gu J, Wu J, Liu Q, Li Z, Zhang T, Xu J, Xie R. Research progress on TRPA1 in diseases. *J Membr Biol*. 2023 Dec;256(4-6):301-16. doi: 10.1007/s00232-023-00277-x.
42. Naert R, López-Requena A, Talavera K. TRPA1 Expression and pathophysiology in immune cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 24;22(21):11460. doi: 10.3390/ijms222111460.
43. Garrison SR, Stucky CL. The dynamic TRPA1 channel: a suitable pharmacological pain target? *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Oct;12(10):1689-97. doi: 10.2174/138920111798357302.
44. Bahia PK, Parks TA, Stanford KR, Mitchell DA, Varma S, Stevens SM Jr, Taylor-Clark TE. The exceptionally high reactivity of Cys 621 is critical for electrophilic activation of the sensory nerve ion channel TRPA1. *J Gen Physiol*. 2016;147(6):451-65. doi:10.1085/jgp.201611581.
45. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, Yamoah EN, Basbaum AI, Julius D. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*. 2006;124: 1269-82. doi:10.1016/j.cell.2006.02.023.
46. Hill AR, Silverberg NB, Mayorga D, Baldwin HE. Medical hazards of the tear gas CS. A case of persistent, multisystem, hypersensitivity reaction and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jul;79(4):234-40. doi:10.1097/00005792-200007000-00004.
47. Wani AA, Zargar J, Ramzan AU, Malik NK, Qayoom A, Kirmani AR, Nizami FA, Wani MA. Head injury caused by tear gas cartridge in teenage population. *Pediatr Neurosurg*. 2010;46(1):25-8. doi: 10.1159/000314054.
48. Hoz SS, Aljuboori ZS, Dolachee AA, Al-Sharshahi ZF, Alrawi MA, Al-Smaysim AM. Fatal penetrating head injuries caused by projectile tear-gas canisters. *World Neurosurg*. 2020;137:444-9. doi:10.1016/j.wneu.2020.02.050.

*Received 16.06.2025*