

О. І. Сукманський, І. О. Сукманський*

Державна установа “Інститут стоматології НАМН України”, 65026 Одеса
*Одеський державний аграрний університет, 65012 Одеса

ГАЗОТРАНСМІТЕРИ – НОВИЙ ВИД БІОРЕГУЛЯТОРІВ (огляд літератури)

(Представлено акад. НАМН України О. Г. Рєзніковим)

Наведено сучасні дані про газотрансмітери NO, CO і H₂S, їх основні особливості, синтез в організмі, біологічну дію, участь у патогенезі захворювань та перспективи застосування для профілактики і лікування. Висунуто положення, що газотрансмітери слід віднести до біорегуляторів.

Ключові слова: газотрансмітери (газові медіатори), NO, CO, H₂S.

Останніми роками бурхливо прогресує вчення про газотрансмітери (газові медіатори), до яких незаперечно відносять оксид (монооксид) азоту (NO), монооксид вуглецю (чадний газ, CO) та сульфід водню (сірководень, H₂S). Деякі автори відносять до газотрансмітерів також активні форми кисню (АФК), що взаємодіють з оксидом азоту [32]. Кандидатами у газотрансмітери вважають аміак (NH₃) і ацетальдегід (CH₃CHO) [28], а також вуглекислий газ (CO₂) [21].

На відміну від давню відомих медіаторів, що забезпечують синаптичну передачу інформації від нейрона до нейрона чи від нейрона до клітині-ефектора (ацетилхолін, норадреналін та ін.), газотрансмітери є легкими неорганічними сполуками — газами, які вільно долають біомембрани клітин. Вони не зв'язуються з рецепторами на поверхні клітин, а безпосередньо взаємодіють з внутрішньоклітинними білками [7].

У свою чергу, *M. S. Kasparek* та співавт. [28] виділяють такі особливості газових медіаторів (ми умовно розподілили їх на 8 пунктів):

- 1) є малими молекулами газів;
- 2) вільно проникають через біомембрани і не діють через спеціальний рецептор;
- 3) синтезуються ендогенно ферментативно і їх генерація регулюється;
- 4) у фізіологічних концентраціях мають чітко визначені специфічні функції;
- 5) їх клітинні функції можуть бути медійовані чи не медійовані іншими месенджерами;

- 6) вони швидко прибираються чи ензиматично деградуються після звільнення (період їх біологічного напівжиття вимірюється секундами);
- 7) мають потенційну системну токсичність у супрафізіологічних концентраціях — тому раніше розглядалися як забруднювачі повітря (поллютанти);
- 8) крім нейротрансмітерної мають паракринну або навіть системну функцію.

Звертаючи особливу увагу на останній пункт, вважаємо за можливе віднести газові медіатори до біорегуляторів. Слід також зазначити, що регуляторна роль газотрансмітерів не обмежується тваринним світом, а виявляється також у рослинах і, напевне, є загальнобіологічним явищем. Так, NO, CO і H₂S беруть участь у регуляції обміну газів через продири листя рослин шляхом впливу на об'єм замикаючих клітин [22]. Крім того, оксид азоту шляхом взаємодії із сфінголіпідами бере участь у передачі сигналу в рослинах і, напевне, в усіх еукаріотних клітинах [24].

Першим із газових медіаторів був відкритий оксид азоту. Його біологічна активність була виявлена у 1980 р., коли було встановлено, що низка чинників, які розширюють судини, діють через утворення в клітинах ендотелію цього токсичного газу. У 1998 р. за це відкриття було присуджено Нобелівську премію американським ученим Роберту Форчготту, Феріду Мьюреду та Луїсу Ігнарро [1].

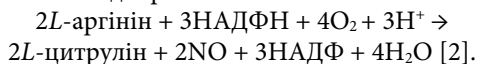
О. І. Сукманський — керівник курсу патофізіології ОДАУ, д.м.н. (sukm007@gmail.com)

І. О. Сукманський — лікар, Інститут стоматології НАМН України

Оксид азоту організму людини й тварин може мати ендогенне і екзогенне походження. Ендогенний NO утворюється з незамінної амінокислоти *L*-аргініну під дією ферментів NO-синтаз (NOS) (КФ 1.14.13.39). Ці ферменти складають родину цитохром *P*-450-подібних гемопротейнів і поділяються на два види — конститутивні (кальцій- і кальмодулінзалежні) та індукцйбельні (кальційнезалежні). Конститутивні, у свою чергу, поділяються на нейрональну (*n*NOS, I тип) та ендотеліальну (*e*NOS, III тип) ізоформи. Більш потужною є індукцйбельна NOS (*i*NOS, II тип) [2, 4, 10, 28].

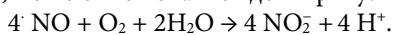
Конститутивна NO-синтаза (*c*NOS) присутня в центральних і периферичних нейронах, гліальних клітинах, корі і мозковій речовині надниркових залоз, ендотелії судин, ендокарді і міокарді, тромбоцитах і мегакаріюцитах, епітелії легень, клітинах молочної залози і матки. Індукцйбельна форма (*i*NOS) виявлена у моноцитах і макрофагах, нейтрофілах, еозинофілах і лімфоцитах, гепатоцитах, остеобластах і хондроцитах. Поряд із конститутивною вона присутня також у клітинах ендотелію судин, ендокарда і міокарда [2, 10].

Синтез оксиду азоту з аргініну під впливом NOS можна відобразити так:

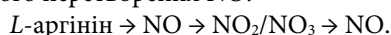


Як видно з наведених формул, для окиснення аргініну за допомогою NO-синтаз потрібен кисень. Тому в умовах ішемії та гіпоксії цей шлях синтезу оксиду азоту гальмується. Але крім ендогенного синтезу з аргініну оксид азоту може утворюватися в організмі шляхом відновлення нітритів (NO_2^-) за допомогою нітритредуктазних систем, пов'язаних з гемвісними білками — гемоглобіном, міоглобіном, цитохромоксидазою та цитохромом *P*-450. Відновленню гемвісних білків сприяють аскорбінова кислота і відновлений глутатіон. Важливо зазначити, що нітритредуктазний шлях синтезу NO, навпаки, є особливо ефективним в умовах гіпоксії [10].

Разом з тим, оксид азоту в плазмі крові за допомогою церулоплазміну, який є мідьвісною оксидазою, може окиснюватися до нітриту:



Фактично можна говорити про регуляцію вмісту оксиду азоту в організмі шляхом механізму циклічного перетворення NO:



Мова йде про те, що NO-синтазний механізм забезпечує ендогенний синтез NO, який далі окиснюється до нітритів і нітратів. У той же час, іони нітрату за участю нітратредуктаз можуть перетворюватись у іони нітриту, а ті — у NO (особливо в умовах дефіциту кисню). Таким чином функціонує

ланцюг за замкненим циклом, який В. П. Реутов назвав “циклом оксиду азоту” [9-11].

У зв'язку з наявністю NO-синтаз у багатьох органах і клітинах дія оксиду азоту є різноманітною. Двома головними ефектами NO є вазодилатація та гальмування адгезії і агрегації тромбоцитів [2]. Він опосередковує вазодилаторну дію ацетилхоліну, брадікініну й гістаміну, гальмує синтез в ендотелії вазоконстриктора ендотеліна-I та надмірну дію інших вазоконстрикторів (ангіотензину-II, тромбосана A_2). Вазодилатація знижує кров'яний тиск і разом із поліпшенням реологічних властивостей крові сприяє покращанню мікроциркуляції і живлення тканин [4]. Крім того, оксид азоту впливає на кровообіг шляхом участі в механізмах формування рефлекторних вазомоторних реакцій [6]. У зв'язку з ефектом зниження кров'яного тиску, інгаляції NO і його донори застосовують для лікування артеріальної гіпертензії [16, 31].

Численні дослідження свідчать про те, що NO гальмує активність тромбоцитів і, отже, тромбоутворення. Ця дія опосередковується переважно через активацію розчинної гуанілатциклази і підвищення продукції цГМФ, що веде до зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію [4, 50].

Оксид азоту також пригнічує проліферацію гладеньком'язових клітин, інгібує хемотаксис і адгезію лейкоцитів і, тим самим, гальмує розвиток атеросклерозу [2]. Крім того, NO гальмує канцерогенез шляхом активації апоптозу пухлинних клітин і накопичення протипухлинного білка p53. Однак у певних умовах він може сприяти розвитку пухлин, виявляючи мутагенну дію та стимулюючи ангіогенез [3].

NO виконує роль сигнальної молекули у нейрональних функціях [14]. Нейрональна NOS присутня в глутаматергічних та ГАМК-ергічних нейронах. Показано, що оксид азоту потенціює токсичну дію глутамату при ішемії мозку і може сприяти розвитку судом [2, 8]. Разом з тим, NO має нейропротективну і стреслімітуючу дію [5].

У лейкоцитах (моноцитах і нейтрофілах) та макрофагах присутня індукцйбельна NOS. При цьому NO, що продукується лейкоцитами, може справляти як захисну (антибактеріальну і протипухлинну) дію, так і за певних умов сприяти канцерогенезу та розвитку автоімунних захворювань [2, 3, 14].

Задіяний у патогенезі запалення NO виконує як прозапальну так і протизапальну функції. Перша пов'язана з релаксацією гладеньких м'язів судин і підвищенням їх проникності, а також з активацією синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-6 та хемокінів, а друга — із впливом на синтез протизапальних цитокінів — ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-11, ІЛ-13 [5].

Другим газовим медіатором є монооксид вуглецю (чадний газ, CO). Ендогенний CO продукується в організмі людини й тварин при деградації гема, в результаті чого утворюються білівердин, залізо й монооксид вуглецю. Ця реакція каталізується ферментом гемоксигеназою (HO) [17, 28, 32]. Головною гемвмісною (тетрапірольною) сполукою в організмі людини і тварин є гемоглобін еритроцитів. Деградація гемоглобіну еритроцитів є нормальним фізіологічним процесом, що відбувається у макрофагах селезінки й кісткового мозку, які фагоцитують еритроцити зі зміненим складом фосfolіпідів мембрани, що вичерпали термін свого життя (100-120 діб). В умовах патології руйнування гемоглобіну може відбуватись також внутрішньосудинно (при посиленому гемолізі еритроцитів) та в тканинах (при внутрішніх кровотечах). У меншій кількості CO може утворюватись при деградації інших тетрапірольних (гемвмісних) сполук — міоглобіну, цитохромоксидази й цитохрому P-450, каталази [28, 32, 49].

Фермент гемоксигеназа має дві основні ізоформи — HO-1 (індуцибельна) та HO-2 (конститутивна), що є продуктами двох різних генів, локалізованих у різних хромосомах. Проте каталітичний домен, що складається з 24 амінокислот, є еволюційно консервативним і однаковим в обох ізоформах.

Висока активність гемоксигеназ виявляється у селезінці, печінці і в клітинах головного мозку. Вона є значною і в тканинах шлунко-кишкового тракту. Виявлена нещодавно у щурів HO-3 залишається мало вивченою, а деякі автори вважають її існування недоведеним [28, 32].

Вважають, що конститутивна HO-2 переважно регулює нормальні фізіологічні функції, а індукцибельна HO-1 відіграє захисну роль у реакціях тканин на пошкодження. При цьому захисна роль гемоксигенази здійснюється кількома шляхами. По-перше, HO-1 руйнує гем, який має прооксидантну дію. По-друге, захисну роль відіграють продукти розпаду гема, особливо CO, який має протизапальні, антиапоптотичні та вазодилататорні властивості. Крім того, монооксид вуглецю гальмує агрегацію тромбоцитів і має бактерицидну дію [17, 50]. HO-1 справляє захисну дію при ішемічно-реперфузійному пошкодженні кишечника, гальмуючи запалення, оксидацію і апоптоз та зберігаючи мікроциркуляцію [34]. HO-1 і CO захищають печінку від пошкодження хімічними чинниками, при хронічному гепатиті C, а також при трансплантації саджанців цього органу [41]. Останнє пояснюють тим, що HO-1 високоекспресована в імунних клітинах і може справляти імуносупресивну дію. Цей же ефект може пояснити позитивну дію CO при

автоімунних захворюваннях. Зокрема, на КО-мишах з нокаутом *FcyR11b*, що слугують експериментальною моделлю системного червоного вовчачка, показано, що введення CO зменшує експансію CD11b⁺-клітин і рівень антигістонових антитіл [35]. Це свідчить про потенційну терапевтичну роль монооксиду вуглецю.

Головним фізіологічним ефектом монооксиду вуглецю є модуляція судин. Як і NO, він розслаблює гладенькі м'язи судин і справляє вазопротективну дію, зокрема гальмує процеси оксидації та апоптоз. Показано, що шар ендотелію багатий на HO-2, а інгібітори HO зменшують релаксацію судин [53]. CO відіграє важливу роль у регуляції кровообігу мозку. Його продукція у мозковій тканині збільшується у відповідь на глутамат, а також на прозапальний цитокін — фактор некрозу пухлин- α [32].

Як і оксид азоту, CO також пригнічує активність тромбоцитів і гальмує процес тромбоутворення. Механізм цього ефекту CO подібний до дії оксиду азоту, але його потужність є дещо слабкішою, ніж NO [50].

У механізмі дії CO важливу роль відіграє модифікація активності іонних каналів. Він справляє кардіопротективну дію, обумовлену його здатністю пригнічувати L-тип Ca²⁺-каналів (шляхом підвищення продукції реактивних форм кисню). Таким чином CO захищає міокард від пошкоджень, викликаних ішемією-реперфузією. Він пригнічує також очищувальний K⁺-канал — Kv2. Після оксидативного стресу цей канал викликає драматичну втрату іонів K⁺ з цитоплазми, що запускає активацію каспази та ініціацію апоптозу, зокрема при нейродегенеративних захворюваннях. Блокуючи цей канал, CO справляє нейропротективну дію [42]. У шлунко-кишковому тракті CO викликає ослаблення гладеньких м'язів. Він бере також участь у запальних та імунних реакціях [28].

Монооксид вуглецю, вісь HO — CO, є діагностичним маркером порушень дихальної системи. Вдихання CO має діагностичне і лікувальне значення, зокрема при запальних захворюваннях легень [23]. Більше того, вдихання CO у концентрації 250 ppm (часток на млн) може прискорити завершення запального процесу [19].

Низка досліджень проведена з донаторми CO (їх називають CORM — *Carbon monOxide Releasing Molecules*). Зокрема, в експерименті на мишах, яких годували високожировим раціоном, показано, що тривале введення CORM-A1 гальмує розвиток ожиріння, а також стимулює метаболізм і ремоделювання адипоцитів [25]. На мишах дикого типу або з нокаутом генів NO-синтаз встановлено, що лікування CORM-2 (димер трикарбонілдишлорору-

тенію) гальмує хронічний запальний біль, причому цей ефект виникає у взаємодії із системою NO-синтаза — оксид азоту [38]. На культурі гепатоцитів щура показано, що *CORM-2* пом'якшує викликані етанолом оксидативне пошкодження і запальний стрес клітин шляхом активації р38 *MAPK*-шляху [33].

Підсумовуючи, можна сказати, що проведені експериментальні дослідження відкривають шлях до терапевтичного застосування монооксиду вуглецю як шляхом дозованого вдихання цього газу, так і з використанням донаторів CO. Найбільш перспективним слід вважати використання цього газу як протизапального агента при гострих ураженнях легень, фіброзі легень і легеневої гіпертензії, сепсисі, ішемічно-реперфузійних пошкодженнях, метаболічних захворюваннях, прееклампсії та при трансплантації органів [45].

Третім газовим медіатором є сірководень (сульфід водню, H_2S). В організмі людей і тварин H_2S синтезується ендогенно з амінокислоти *L*-цистеїну під впливом трьох ферментів: 1) цистатіонін β -синтаза (*CBS*), КФ 4.2.1.22; 2) цистатіонін γ -ліаза (*CSE*), КФ 4.4.1.1; 3) 3-меркаптопіруватсульфуртрансфераза (*MPST*), КФ 2.8.1.2. Крім того, H_2S може мати екзогенне походження — синтезуватись бактеріальною мікрофлорою кишечника. Катаболізм сірководню здійснюється через його окиснення, а виведення з організму — шляхом зв'язування з метгемоглобіном (утворення сульфогемоглобіну) і дифузії через альвеолярно-капілярну мембрану в легенях [7, 21, 46].

Біологічна дія сірководню в дечому подібна до ефектів оксиду азоту та чадного газу. Як і NO та CO, H_2S релаксує судини. Прямі докази цього одержані в експериментах на мишах з нокаутом *CSE* [21, 52]. Вазорелаксацію здійснює сірководень, що синтезується в ендотеліальних і гладеньком'язових клітинах судинної стінки. Ця вазорелаксація медіюється різними механізмами — відкриттям калієвих каналів, блокадою потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів, підвищенням продукції або активності факторів, що виділяються ендотелієм, — таких, як NO і PGI_2 та зниженням рН [46]. Він справляє вазопротективну дію [43, 46] і є потужним регулятором тону судин — чинить гіпотензивну дію, регулює рівень реніну в плазмі крові та пригнічує АПФ [46]. Шляхом взаємодії з фактором росту ендотелію судин (*VEGF*) сірководень стимулює ангиогенез [9, 46], а також гальмує розвиток атеросклерозу [37, 46]. Припускають також потенційну роль H_2S у патогенезі судинних розладів при циркуляторному шоку [20]. У механізмі впливу сірководню на судини важливе місце посідає його антиоксидантна дія. Він гальмує продукцію реак-

тивних форм кисню і підвищує активність антиоксидантних ферментів [46].

Сірководень пригнічує кальційіндуковане відхилення мітохондріальної пори у міокарді щурів зі спонтанною гіпертензією, тобто чинить стабілізуючу дію на мембрани мітохондрій [13]. Він справляє також кардіопротективну дію в умовах ішемії/реперфузії серця [12, 26]. Показано, що механізм протекторної дії сірководня на серце пов'язаний з регуляцією відхилення мітохондріальної пори [15].

Як і два інших газотрансмітера, сірководень гальмує активність тромбоцитів і справляє антитромботичний ефект, який пов'язаний із впливом на рівень Ca^{2+} у цитозолі та з підвищенням активності NO-синтази [30, 40, 50]. Він впливає на центральну регуляцію ритму дихання [18], сприяє релаксації периферичних бронхіол [44] і разом з NO задіяний у патогенезі обструктивних захворювань легень [47].

Високий рівень ендогенного H_2S виявляють у головному мозку, де він виконує нейропротекторну функцію як антиоксидантний, протизапальний і антиапоптозичний медіатор. Проте у певних умовах він може сприяти вторинному пошкодженню нейронів, викликаючи їх перевантаження кальцієм [51]. Сірководень є класичним інгібітором цитохром *c*-оксидази, а також субстратом для окиснення, що в значній мірі пояснює його вплив на нервову систему, а також на сон і гібернацію [39]. Він бере участь у передачі сигналів і редокс-регуляції клітинних функцій, яка здійснюється через S-сульфгідрирування і генерацію глутатіону [27].

У дослідженнях на β -клітинах підшлункової залози мишей дикого типу і з нокаутом *CSE* показано, що екзогенний і ендогенний H_2S зменшує продукцію цими клітинами інсуліну шляхом пригнічення *L*-типу потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів [48]. Виявлено також, що сірководень порушує утилізацію глюкози і підвищує глюконеогенез у гепатоцитах [54].

Низка досліджень свідчить про те, що ендогенний H_2S справляє протизапальну дію, гальмує продукцію запальних медіаторів [46]. Показано, що інгібітор *CSE* β CNA помітно підвищує прилипання лейкоцитів до ендотелію, лейкоцитарну інфільтрацію і набряк при карагенановому запаленні. Однак у деяких випадках H_2S , навпаки, справляє прозапальну дію, зокрема індукує синтез прозапальних цитокінів. H_2S задіяний також в імунному процесі, перцепції і медіації болю, впливає на діяльність нервової системи і функції шлунково-кишкового тракту [21, 28]. Доведено, що H_2S уповільнює старіння і гальмує розвиток вікових хвороб [55]. Ми зупинились переважно на останніх публікаціях, присвячених сірководню як газотранс-

мітеру, оскільки нещодавно був опублікований детальний огляд О. А. Мясоедова та В. І. Коржова з цього питання [7].

Підводячи підсумки, слід відзначити, що газові медіатори (газотрансмітери) є новим класом біорегуляторів, які мають низку спільних особливостей, що перелічені на початку цієї статті. Вони мають також подібну, а нерідко й спільну дію,

викликаючи релаксацію судин, кардіо- і вазопро- тективні, а також нейропротективні, антиокси- дантні, протизапальні, імуномодулюючі й анти- апоптотичні ефекти, беруть участь у патогенезі багатьох захворювань. Усе це створює підґрунтя для використання самих газотрансмітерів, їх до- наторів, а також інгібіторів для лікування і про- філактики захворювань.

Список використаної літератури

1. *Ванин А. Ф.* Лауреаты Нобелевской премии по медицине за 1998 год // *Биохимия*. — 1998. — **63**, № 5. — С. 121-123.
2. *Гуревич К. Г., Шимановский Н. Л.* Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции // *Вопр. биол. мед. фарм. химии*. — 2000. — № 4. — С. 16-22.
3. *Запорожан В. Н., Гоженко А. И., Корнеенко Т. В., Дубинина В. Г.* Биологическая активность оксида азота в механизмах опухолевого роста // *Успехи физиол. наук*. — 2004. — **35**, № 1. — С. 66-82.
4. *Киричук В. Ф., Андронов Е. В., Иванов А. Н., Мамонтова Н. В.* Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза (обзор литературы) // *Успехи физиол. наук*. — 2008. — **39**, № 4. — С. 83-91.
5. *Малахов В. А., Монастырский В. О., Джанелидзе Т. Т.* Оксид азота и иммунонейроэндокринная система // *Международ. неврол. журн.* — 2008. — № 3. — С. 14-18.
6. *Мойбенко А. А., Павлюченко В. Б., Даценко В. В., Майский В. А.* Роль оксида азота в механизмах формирования рефлекторных вазомоторных реакций // *Успехи физиол. наук*. — 2005. — **36**, № 4. — С. 3-12.
7. *Мясоедова О. А., Коржов В. И.* Роль сероводорода в реализации физиологических функций организма (обзор литературы) // *Журн. НАМН України*. — 2011. — **17**, № 3. — С. 191-200.
8. *Охотин В. Е., Калиниченко С. Г., Дудина Ю. В.* NO-ергическая трансмиссия и NO как объемный нейротрансмиттер. Влияние NO на механизмы синаптической пластичности и эпилептогенез // *Успехи физиол. наук*. — 2002. — **33**, № 2. — С. 41-55.
9. *Реутов В. П.* Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // *Биохимия*. — 2002. — **67**, № 3. — С. 353-376.
10. *Реутов В. П., Гоженко А. И., Охотин В. Е. и др.* Цикл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде. — Одесса, 2007. — 46 с.
11. *Реутов В. П., Сорокина Е., Косицын Н. С.* Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине // *Успехи соврем. биол.* — 2005. — **125**, № 1. — С. 41-65.
12. *Сагач В. Ф., Шиманська Т. В., Гошовська Ю. В.* Вплив стимуляції та блокади синтезу ендogenousого сірководню на функцію серця в умовах ішемії-реперфузії // *Фізіол. журн.* — 2013. — **59**, № 4. — С. 8-15.
13. *Струтинська Н. А., Дорофеева Н. О., Вавилова Г. Л., Сагач В. Ф.* Сірководень пригнічує кальційіндукова- не відкриття мітохондріальної пори у серці щурів зі спонтанною гіпертензією // *Фізіол. журн.* — 2013. — **59**, № 1. — С. 3-10.
14. *Уразаев А. Х., Зефирова А. Л.* Физиологическая роль оксида азота // *Успехи физиол. наук*. — 1999. — **30**, № 1. — С. 54-72.
15. *Шиманська Т. В., Гошовська Ю. В., Семенихіна О. М., Сагач В. Ф.* Вплив сірководню на реакції ізольованого серця щурів при навантаженні об'ємом і ішемії-реперфузії // *Фізіол. журн.* — 2012. — **58**, № 6. — С. 57-66.
16. *Abman S. H.* Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary arterial hypertension // *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2013. — **218**. — P. 257-276.
17. *Agarwal A., Bolisetty S.* Adaptive responses to tissue injury: role of heme oxygenase-1 // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* — 2013. — **124**. — P. 111-122.
18. *Chen L., Zhang J., Ding Y. et al.* K(ATP) channels of parafacial respiratory group (pFRG) neurons are involved in H₂S-mediated central inhibition of respiratory rhythm in medullary slices of neonatal rats // *Brain Res.* — 2013. — **1527**. — P. 141-148.
19. *Chiang N., Shinohara M., Dalli J. et al.* Inhaled carbon monoxide accelerates resolution of inflammation via unique proresolving mediator-heme oxygenase-1 circuits // *J. Immunol.* — 2013. — **190**, № 12. — P. 6378-6388.
20. *Coletta C., Szabo C.* Potential role of hydrogen sulfide in the pathogenesis of vascular dysfunction in septic shock // *Curr. Vasc. Pharmacol.* — 2013. — **11**, № 2. — P. 208-221.
21. *Gadalla M. M., Snyder S. H.* Hydrogen sulfide as a gasotransmitter // *J. Neurochem.* — 2010. — **113**, № 1. — P. 14-26.
22. *García-Mata C., Lamattina L.* Gasotransmitters are emerging as new guard cell signaling molecules and regulators of leaf gas exchange // *Plant Sci.* — 2013. — **201-202**. — P. 66-73.
23. *Ghosh S., Gal J., Marczin N.* Carbon monoxide: endogenous mediator, potential diagnostic and therapeutic target // *Ann. Med.* — 2010. — **42**, № 1. — P. 1-12.
24. *Guillas I., Puyaubert J., Boudouin E.* Nitric oxide-sphingolipid interplays in plant signalling: a new enigma from the Sphinx? // *Front. Plant Sci.* — 2013. — **4**. — P. 341. — eCollection 2013. Review.

25. Hosick P. A., Alamodi A. A., Storm M. V. et al. Chronic carbon monoxide treatment attenuates development of obesity and remodels adipocytes in mice fed a high-fat diet // *Int. J. Obes. (Lond.)*. — 2014. — **38**, № 1. — P. 132-139.
26. Huang Y. E., Tang Z. H., Xie W. et al. Endogenous hydrogen sulfide mediates the cardioprotection induced by ischemic preconditioning in the early reperfusion phase // *Exp. Ther. Med.* — 2012. — **4**, № 6. — P. 1117-1123.
27. Ju Y., Zhang W., Pei Y., Yang G. H(2)S signaling in redox regulation of cellular functions // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2013. — **91**, № 1. — P. 8-14.
28. Kasperek M. S., Linden D. R., Kreis M. E., Sarr M. G. Gasotransmitters in the gastrointestinal tract // *Surgery*. — 2008. — **143**, № 4. — P. 455-459.
29. Köhn C., Dubrovská G., Huang Y., Gollasch M. Hydrogen sulfide: potent regulator of vascular tone and stimulator of angiogenesis // *Int. J. Biomed. Sci.* — 2012. — **8**, № 2. — P. 81-86.
30. Kram L., Grambow E., Mueller-Graf F. et al. The anti-thrombotic effect of hydrogen sulfide is partly mediated by an upregulation of nitric oxide synthases // *Thromb. Res.* — 2013. — **132**, № 2. — P. e112-e117.
31. Kruzliak P., Kovacova G., Pechanova O. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of angiogenesis-inhibitor-induced hypertension // *Angiogenesis*. — 2013. — **16**, № 2. — P. 289-295.
32. Leffler C. W., Parfenova H., Jaggar J. H. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2011. — **301**, № 1. — P. H1-H11.
33. Li Y., Gao C., Shi Y. et al. Carbon monoxide alleviates ethanol-induced oxidative damage and inflammatory stress through activating p38 MAPK pathway // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2013. — **273**, № 1. — P. 53-58.
34. Liao Y. F., Zhu W., Li D. P., Zhu X. Heme oxygenase-1 and gut ischemia/reperfusion injury: A short review // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — **19**, № 23. — P. 3555-3561.
35. Mackern-Oberti J. P., Llanos C., Carreño L. J. et al. Carbon monoxide exposure improves immune function in lupus-prone mice // *Immunology*. — 2013. — **140**, № 1. — P. 123-132.
36. Mancardi D., Penna C., Merlino A. et al. Physiological and pharmacological features of the novel gasotransmitter: hydrogen sulfide // *Biochim. Biophys. Acta*. — 2009. — **1787**, № 7. — P. 864-872.
37. Mani S., Untereiner A., Wu L., Wang R. Hydrogen sulfide and the pathogenesis of atherosclerosis // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013. — **20**, № 5. — P. 805-817.
38. Negrete R., Hervera A., Leáñez S., Pol O. Treatment with a carbon monoxide-releasing molecule inhibits chronic inflammatory pain in mice: nitric oxide contribution // *Psychopharmacology (Berl.)*. — 2013. — **231**, № 5. — P. 853-861.
39. Nicholls P., Marshall D. C., Cooper C. E., Wilson M. T. Sulfide inhibition of and metabolism by cytochrome c oxidase // *Biochem. Soc. Trans.* — 2013. — **41**, № 5. — P. 1312-1316.
40. Nishikawa H., Hayashi H., Kubo S. et al. Inhibition by hydrogen sulfide of rabbit platelet aggregation and calcium mobilization // *Biol. Pharm. Bull.* — 2013. — **36**, № 8. — P. 1278-1282.
41. Origassa C. S., Câmara N. O. Cytoprotective role of heme oxygenase-1 and heme degradation derived end products in liver injury // *World J. Hepatol.* — 2013. — **5**, № 10. — P. 541-549.
42. Peers C., Lefer D. J. Emerging roles for gasotransmitters // *Exp. Physiol.* — 2011. — **96**, № 9. — P. 831-832.
43. Popov D. An outlook on vascular hydrogen sulphide effects, signalling, and therapeutic potential // *Arch. Physiol. Biochem.* — 2013. — **119**, № 5. — P. 189-194.
44. Rashid S., Heer J. K., Garle M. J. et al. Hydrogen sulphide-induced relaxation of porcine peripheral bronchioles // *Br. J. Pharmacol.* — 2013. — **168**, № 8. — P. 1902-1910.
45. Ryter S. W., Choi A. M. Carbon monoxide: present and future indications for a medical gas // *Korean J. Intern. Med.* — 2013. — **28**, № 2. — P. 123-140.
46. Streeter E., Ng H. H., Hart J. L. Hydrogen sulfide as a vasculoprotective factor // *Med. Gas Res.* — 2013. — **3**, № 1. — P. 9.
47. Sun Y., Wang X. M., Chen Y. H. et al. Exhaled hydrogen sulfide in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with exhaled nitric oxide // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2013. — **126**, № 17. — P. 3240-3244.
48. Tang G., Zhang L., Yang G. et al. Hydrogen sulfide-induced inhibition of L-type Ca²⁺ channels and insulin secretion in mouse pancreatic beta cells // *Diabetologia*. — 2013. — **56**, № 3. — P. 533-541.
49. Thomsen J. H., Etzerodt A., Svendsen P., Moestrup S. K. The haptoglobin-CD163-heme oxygenase-1 pathway for hemoglobin scavenging // *Oxid. Med. Cell. Longev.* — 2013. — doi: 10.1155/2013/523652.
50. Truss N. J., Warner T. D. Gasotransmitters and platelets // *Pharmacol. Ther.* — 2011. — **132**, № 2. — P. 196-203.
51. Wang J. F., Li Y., Song J. N., Pang H. G. Role of hydrogen sulfide in secondary neuronal injury // *Neurochem Int.* — 2014. — **64**. — P. 37-47.
52. Yang G., Wu L., Jiang B. et al. H₂S as a physiologic vasorelaxant: hypertension in mice with deletion of cystathionine gamma-lyase // *Science*. — 2008. — **322**, № 5901. — P. 587-590.
53. Zakhary R., Gaine S. P., Dinerman J. L. et al. Heme oxygenase 2: endothelial and neuronal localization and role in endothelium-dependent relaxation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1996. — **93**, № 2. — P. 795-798.
54. Zhang L., Yang G., Untereiner A. et al. Hydrogen sulfide impairs glucose utilization and increases gluconeogenesis in hepatocytes // *Endocrinology*. — 2013. — **154**, № 1. — P. 114-126.
55. Zhang Y., Tang Z. H., Ren Z. Hydrogen sulfide, the next potent preventive and therapeutic agent in aging and age-associated diseases // *Mol. Cell Biol.* — 2013. — **33**, № 6. — P. 1104-1113.

Одержано 8.02.2014

**ГАЗОТРАНСМИТТЕРЫ — НОВЫЙ ВИД БИОРЕГУЛЯТОРОВ
(обзор литературы)**

О. И. Сукманский, И. О. Сукманский

Государственное учреждение “Институт стоматологии НАМН Украины”, 65026 Одесса
Одесский государственный аграрный университет, 65012 Одесса

Представлены современные данные о газотрансмиттерах NO, CO и H₂S, их основных особенностях, синтезе в организме, биологическом действии, участии в патогенезе болезней и перспективах применения для профилактики и лечения заболеваний. Выдвинуто положение, что газотрансмиттеры следует отнести к биорегуляторам.

**GASOTRANSMITTERS — A NEW TYPE OF BIOREGULATORS
(review of literature)**

O. I. Sukmansky, I. O. Sukmansky

State Institution “Institute of Stomatology NAMS Ukraine”, 65026 Odessa
Odessa State Agrarian University, 65012 Odessa

The modern data about gasotransmitters — NO, CO and H₂S, their principal peculiarities, synthesis in the organism, biological action, involvement in the pathogenesis of illnesses and prospects of application in the prevention and treatment of diseases are presented. A notion is proposed that gasotransmitters should be referred to bioregulators.