



УДК 612.015.3

DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-373-382

«Журнал НАМН України» | 2019 | т. 25 | № 4 | С. 373–82

## Газові сигнальні молекули (ГСМ): еволюція, біологічна роль і участь у патогенезі захворювань

(огляд літератури)

**О. І. Сукманський** *Одеський державний аграрний університет, вул. Пантелеймонівська, 13, Одеса 65012, Україна**Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України, вул. Рішельєвська, 11, Одеса 65026, Україна*

Подані в огляді дані свідчать про те, що газові сигнальні молекули є загальнобіологічною системою біорегуляторів, властивою основним царствам живих істот – тварин, рослин і бактерій. Це підтверджує спільність їхнього походження і розвиток шляхом еволюції.

Газові сигнальні молекули (газотрансмітери) вперше були відкриті і найкраще вивчені у людини і ссавців. Сьогодні у них відомі такі газові сигнальні молекули: оксид азоту і активні форми кисню, монооксид вуглецю, сірководень, полісульфіди і діоксид сірки. Доведено, що у бактерій існує більше газових сигнальних молекул, а також більше шляхів і механізмів їхнього утворення, ніж у ссавців. Таким чином, їхня роль у процесі еволюції живих істот на планеті Земля скорочувалась. Однак протягом еволюції, у зв'язку з розвитком від простих одноклітинних організмів до складних, вищих багатоклітинних, збільшувалась кількість функціональних мішеней, на які впливали ГСМ, тобто їхня роль ускладнювалась. Ендogenous газові сигнальні молекули, які продукують бактерії, регулюють їхній метаболізм, захищають від дії антибіотиків і сприяють колонізації в організмі хазяїна. Отже, вони відіграють важливу роль у патогенезі інфекційних захворювань людини і тварин. Разом з тим, ендogenous газові сигнальні молекули людей і тварин здебільшого негативно впливають на розвиток бактерій і підвищують опірність хазяїна до розвитку інфекцій. Опубліковані дані свідчать про подібність функцій та ролі в патології газових сигнальних молекул безхребетних до таких у вищих (хребетних) тварин. Зокрема, це стосується нервової системи та ролі газових сигнальних молекул у формуванні пам'яті та поведінки.

Особливо подібні до ссавців і людини газові сигнальні молекули риб, амфібій, рептилій і птахів. Ізольовані тканини мозку, ока

## Gaseous signaling molecules (GSM): evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases

(literature review)

**Oleg I. Sukmanskyy** *Odessa State Agrarian University, 13 Panteleimonivska St., Odesa 65012, Ukraine**The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, NAMSU, 11 Rishelievskaya St., Odesa 65026, Ukraine*

Data, presented in this review, show that gaseous signaling molecules are a common biological system of bioregulators, which attribute to main kingdoms of life – animals, plants and bacteria. They confirm the similarity of their origin and developing by evolution. Gaseous signaling molecules (gasotransmitters) were first discovered and mostly researched in humans and mammals. Today are known gaseous signaling molecules such as: nitric oxide and reactive oxygen species, carbon monoxide, hydrogen sulfide, polysulfides and sulfur dioxide. It is proved that there are more gaseous signaling molecules and more pathways and mechanisms of their production in bacteria than in mammals, so their importance in evolution of living organisms on the planet Earth has decreased. However, in the process of evolution, in connection with the development from simple unicellular organisms into complex, higher multicellular, the number of functional targets that were influenced by gaseous signaling molecules has increased, i.e. their role has been getting increasingly complicated. The endogenous gaseous signaling molecules, produced by bacteria, regulate their metabolism, protect them against antibiotics and promote their colonization in the host organism. So they play an important role in the pathogenesis of infectious diseases in humans and animals. On the other side, the endogenous gaseous signaling molecules of humans and animals have mostly the negative impact on bacteria's development and increase the host's resistance to infections. Published data prove the similarity of function and role in pathology of gaseous signaling molecules in invertebrates with those in higher (vertebrate) animals. In particular, this relates to the nervous system and to the role of gaseous signaling molecules in the formation of memory and behavior.

The gaseous signaling molecules of non-mammal vertebrata – fishes, amphibians, reptiles, and birds – are especially similar to mammals

та легень пойкилотермних хребетних-нессавців (риб, амфібій і рептилій) використовують для вивчення можливої ролі газових сигнальних молекул у патогенезі патологічних процесів, що уражають ці органи в людини. Подальші дослідження еволюції газових сигнальних молекул зіставленням їх у живих істот різного рівня розвитку може бути корисним для пошуку нових шляхів використання їх у медицині та суміжних галузях. Вивчення їхньої ролі у патогенезі патологічних процесів збільшує можливості лікування і профілактики хвороб шляхом застосування газових сигнальних молекул, їхніх донорів, попередників та інгібіторів.

**Ключові слова:** газові сигнальні молекули, еволюція, хребетні, безхребетні, бактерії, біологічна дія, роль у патології.

**Для цитування:** Сукманський ОІ. Газові сигнальні молекули (GSM): еволюція, біологічна роль і участь у патогенезі захворювань (огляд літератури). Журнал Національної академії медичних наук України. 2019;25(4):373–382. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-373-382.

Стаття надійшла до редакції 25 червня 2019 року  
Направлена на рецензування 2 жовтня 2019 року  
Прийнята до друку 18 грудня 2019 року



## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Сукманський Олег Іванович** – керівник курсу патофізіології кафедри нормальної і патологічної анатомії та патофізіології Одеського державного аграрного університету, д.м.н., проф.

and humans. Isolated tissues of brain, eyes and lungs of poikilothermic non-mammalian vertebrates (fishes, amphibians and reptiles) are used to study the possible role of gaseous signaling molecules in the pathogenesis of diseases affecting these organs in humans. Further researches of the evolution of gaseous signaling molecules by comparing them in living beings of different levels of development may be useful for exposure of new ways of application in medicine and adjacent fields. The study of their role in the pathogenesis of pathological processes increases the possibilities of treatment and prevention of diseases via utilization of gaseous signaling molecules, their donors, precursors, and inhibitors.

**Key words:** gaseous signaling molecules, evolution, vertebrate, invertebrate, bacteria, biological action, role in pathology.

**For citation:** Sukmansky OI. Gaseous signaling molecules (GSM): evolution, biological role and involvement in the pathogenesis of diseases (literature review). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2019;25(4):373–382. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-373-382.

The article was received on June 25, 2019  
For review, October 2, 2019  
Accepted for publication on December 18, 2019



## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Oleg I. Sukmansky** – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief of Pathophysiology course of the Department of Normal and Pathological Anatomy and Pathophysiology of Odessa State Agrarian University

**Oleg I. Sukmansky** 

ORCID: 0006

sukm007@gmail.com

Питання виникнення життя на планеті Земля і його подальшої еволюції залишаються актуальними не тільки для біології і медицини, але й для загального наукового світогляду [1, 2, 3]. Для людства особливе значення мають питання еволюції виду *Homo sapiens*, а також свійських тварин і культурних рослин, які людина вирощує. Проблема сучасної еволюції людини проаналізована у фундаментальній монографії А. П. Бистрова, виданій у 1957 р. [4]. Автор справедливо вказує, що приблизно 50 000 років тому людина стала царем природи і звільнилась від природної еволюції, основним законом якої є природний добір. Цей добір не залишає місця для погано пристосованих, чи напівпристосованих істот. Тому сучасна еволюція людини як біологічного виду (яку виявляють на основі профетичних змін будови скелету в окремих індивідів) значною мірою має негативний характер і супроводжується зниженням опірності організму і появою хвороб, які раніше не уражали людину.

Те саме відбувається зі свійськими тваринами та культурними рослинами, яких людина звільнила від природного добору. Вони мають цінні для людини властивості і високу продуктивність, але менш резистентні та життєздатні [5, 6]. Більш детально ці питання розглянуті нами у статті, присвяченій еволюції хвороби людини [6].

В останні десятиліття відкрита низка фундаментальних явищ, механізмів і структур, властивих основним царствам живих істот – тварин, рослин і мікроорганізмів, що знову підтверджує спільність їхнього походження і розвиток шляхом еволюції. До їх числа слід віднести водні канали – аквапорини [7, 8], систему захисту і репарації білків – шаперони [9], механізми активації вродженого імунітету за допомогою паттерн-розпізнавальних рецепторів [10, 11] і нову систему біорегуляторів – газові сигнальні молекули (GSM) [12, 13, 14]. Недарма відкриття GSM, аквапоринів і механізмів активації вродженого імунітету були відзначені Нобелівськими преміями. Газові сигнальні молекули (газові медіатори або газотрансмітери) – це ендogenous (синтезовані в організмі) невеликі молекули газів, які виконують у клітинах сигнальну функцію і беруть участь у міжклітинній та внутрішньоклітинній комунікації [12, 13, 14]. На рівні цілого організму вони виконують функцію біорегуляторів з ендокринною, паракринною та аутокринною дією [12]. Завдання цієї статті – розглянути GSM у еволюційному (порівняльному) аспекті, від бактерій, найпростіших і безхребетних до вищих (хребетних) тварин і людини. В статті не розглядаються GSM рослин, які добре вивчені і будуть предметом окремої публікації.

ТАБЛИЦЯ 1. ОСНОВНІ ГАЗОВІ СИГНАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ ЛЮДИНИ І ССАВЦІВ

Назва	Хімічна формула	Мол. маса	Ензими синтезу	Субстрати для синтезу
Оксид азоту	NO	30	<b>NO-синтази:</b> Нейрональна (I тип) nNOS Індуцибельна (II тип) iNOS Ендотеліальна (III тип) eNOS <b>Нітритредуктазні реакції:</b> Гемоглобін, міоглобін, цитохромоксидаза, цитохром P-450	L-аргінін і його гомологи іони NO <sub>2</sub>
Оксид вуглецю	CO	28	<b>Гемоксигенази:</b> Індуцибельна (HO-1) Конститутивна (HO-2)	Гемоглобін та інші гемвмісні білки
Сірководень (сульфід водню)	H <sub>2</sub> S	34	Цистатіонін β-синтаза (CBS) Цистатіонін γ-ліаза (CSE) 3-Меркаптопіруват-сульфуртрансфераза (3MST) Цистеїнамінотрансфераза (CAT) D-аміноацидоксидаза (DAO) 3-Меркаптопіруват-сульфуртрансфераза (3MST)	L-цистеїн (цистин)  D-цистеїн
Полісульфіди	H <sub>2</sub> Sn	2+32n	Синтезуються в присутності O <sub>2</sub> 3-Меркаптопіруват-сульфуртрансфераза (3MST)	H <sub>2</sub> S+Sn, H <sub>2</sub> S+O <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> S+ NO, 3-меркаптопіруват
Діоксид сірки	SO <sub>2</sub>	64	Цистеїндіоксигеназа (CDO) Аспаратамінотрансфераза (AAT) Глутаматоксалоацетаттрансаміназа (GOT) Сульфідоксидаза Тіосульфатредуктаза	L-цистеїн  H <sub>2</sub> S

TABLE 1. BASIC GASEOUS SIGNALING MOLECULES OF MAN AND MAMMALS

Name	Chemical formula	Mol. mass	Enzymes of synthesis	Substrates for synthesis
Nitric oxide	NO	30	<b>NO-synthase:</b> Neuronal (I type) nNOS Inducible (II type) iNOS Endothelial (III type) eNOS <b>Nitritereductasial reactions:</b> hemoglobin, myoglobin, cytochrome oxidase, cytochrome P-450	L-arginine and its homologues NO <sub>2</sub> ions
Carbon monoxide	CO	28	<b>Heme oxygenase:</b> Inducible (HO-1) Constitutive (HO-2)	Hemoglobin and other hemecontaining proteins
Hydrogensulfide	H <sub>2</sub> S	34	Cystathionine β-synthase (CBS) Cystathionine γ-lyase (CSE) 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) Cysteine aminotransferase (CAT) D-aminoacidoxidase (DAO) 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST)	L-cysteine (cystine)  D-cysteine
Polysulfides	H <sub>2</sub> Sn	2+32n	Is synthesized in presence of O <sub>2</sub> 3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST)	H <sub>2</sub> S+Sn, H <sub>2</sub> S+O <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> S+ NO <sub>3</sub> , Mercaptopyruvate
Sulfur dioxide	SO <sub>2</sub>	64	Cysteine dioxygenase (CDO) Aspartate aminotransferase (AAT) Glutamate-oxaloacetate transaminase (GOT) Sulfide oxidase Tiosulfate reductase	L-cysteine  H <sub>2</sub> S

Газові сигнальні молекули (газотрансмітери) вперше були відкриті і найкраще вивчені у людини і ссавців. Сьогодні у них виділяють такі ГСМ: оксид азоту і активні форми кисню, монооксид вуглецю, сірководень, полісульфіди і діоксид сірки [13] (табл.1).

Оскільки ГСМ людини і ссавців описані нами у кількох попередніх публікаціях [12, 13, 14], у цій статті ми обмежи-

мось наведенням таблиці, яка узагальнює основні дані про ГСМ ссавців та коротким резюме.

Підсумовуючи дані про роль ГСМ у фізіології та патології людини і ссавців, слід сказати, що вони справляють нейропатологічну і нейропротективну дію та сприяють усуненню розладів пам'яті. ГСМ розширюють судини, інгібують активацію тромбоцитів і тромбоутворення,

гальмують розвиток атеросклерозу і артеріальної гіпертензії. Вони справляють виразний вплив на захисну функцію лейкоцитів і розвиток запалення. Оскільки ензими синтезу ГСМ присутні у багатьох органах і тканинах, вони беруть участь також у патогенезі захворювань органів дихання, травлення, нирок, репродуктивної системи та ін. Істотним, але неоднозначним є їхній вплив на розвиток новоутворень [15].

## ГСМ БАКТЕРІЙ

Бактерії є основою виникнення, розвитку і збереження життя на планеті Земля, оскільки вони забезпечують кругообіг органічних та неорганічних нутрієнтів і різноманітних газів у її біосфері. Зрозуміло, що й ГСМ вперше з'являються в них. Добре відомо, що бактерії продукують фізико-хімічним і ферментативним шляхом багато різних газів, зокрема водень ( $H_2$ ), метан ( $CH_4$ ), монооксид (CO) і діоксид ( $CO_2$ ) вуглецю, монооксид азоту (NO) і сірководень ( $H_2S$ ) та інші леткі сполуки сірки, активні форми кисню (ROS), азоту (RNS) та сірки (RSS) [16, 17, 18, 19, 20].

Але сигнальна і регуляторна функція цих газових молекул у бактерій відносно мало вивчена. Встановлено, що вони регулюють шляхи метаболізму та фізіологічні процеси в організмі бактерій і захищають їх від дії антибіотиків [18, 21, 22], а також регулюють їхню вірулентність [23]. Недарма низка досліджень свідчить про те, що ГСМ, ензими їх синтезу та донори істотно впливають на перебіг і патогенез бактеріальних інфекцій. Показано [24], що у мікроорганізму *Staphylococcus aureus* окиснення  $H_2S$  є важливим механізмом резистентності до антибіотиків і гомеостазу сульфідів. Цікаво, що при цьому виникають тіолові персульфіди і полісульфіди, які виконують сигнальну функцію у хребетних [14].

## СИГНАЛЬНА ФУНКЦІЯ NO І АКТИВНИХ ФОРМ КИСНЮ У БАКТЕРІЙ

Як і ссавці, бактерії продукують NO з амінокислоти L-аргініну за участю ензимів NO-синтаз, які перетворюють аргінін в цитрулін та оксид азоту [25]. Зокрема, активність цього ензиму виявлена у морського фотосинтетичного мікроорганізму *Ostreococcus tauri* [26] та у *Staphylococcus aureus* [27, 28, 29]. Відомо, що продукований макрофагами хазяїна NO справляє на бактерій цитотоксичну дію. Разом з тим власний, бактеріальний оксид азоту модулює респіраторний метаболізм і підвищує аеробне дихання стафілококу, сприяє росту цього мікроорганізму [27, 29], та його колонізації у хазяїна-ссавця [28].

Крім того, у мікроорганізмів (як і в ссавців) виявлено й інший шлях продукції NO – через відновлення нітрату за допомогою ензиму нітратредуктази [21, 30]. Цей шлях виявлено у факультативно анаеробної грам-негативної бактерії *Pseudomonas aeruginosa* та у низки бактерій порожнини рота людини [21, 31, 32]. До того ж у *Pseudomonas aeruginosa* виявлені NO-сенсорні та NO-зв'язуючі білки, що регулюють формування бактеріальної плівки цього мікроорганізму [33, 34].

Поруч з NO сигнальну функцію у бактерій виконують інші активні форми азоту – нітрозоній (NO<sup>+</sup>), нітроксил (NO<sup>-</sup>, HNO), пероксинітрит (ONOO<sup>-</sup>), нітрит (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), діоксид азоту (NO<sub>2</sub>) [17] та активні форми кисню, зокрема H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [16].

## СИГНАЛЬНА ФУНКЦІЯ CO У БАКТЕРІЙ

Монооксид вуглецю продукують перш за все ацетогенні бактерії, здатні відновлювати CO<sub>2</sub> до CO і продукувати ацетил-CoA, що є для них важливим джерелом енергії [35]. Крім того бактерії, подібно до хребетних тварин, можуть утворювати CO шляхом окиснення гемму за участю ензиму гемоксигенази (HO) [36, 37, 38, 39].

Другий шлях добре вивчений у вищих (хребетних) тварин і полягає в окисненні гемвісних сполук (гемоглобін, міоглобін, цитохром P-450, цитохромоксидаза, каталаза) з утворенням білівердину, заліза та CO [12, 13]. Ензим гемоксигеназа виявлений у патогенній спірохети *Leptospira interrogans* [39, 40], *Escherichia coli* [37] а також у *Pseudomonas aeruginosa* [36, 38]. Поруч з утворенням CO гемоксигеназа звільняє з гемму хазяїна-ссавця залізо, яке є важливим елементом для життєдіяльності бактерій і забезпечення їхньої вірулентності та колонізації в організмі хазяїна [40]. Тому активність HO може бути терапевтичною мішенню для лікування інфекційних захворювань шляхом застосування інгібіторів ензиму [36]. Однак важливо при цьому не знизити активність HO хазяїна-ссавця, бо його ендогенний CO пригнічує дихання бактерій, а донори CO діють як могутній ад'ювант активності антибіотиків [41]. До того ж показано, що HO-1 підвищує природжений імунітет проти *Staphylococcus aureus* шляхом індукції TLR9 у плевральних мезотеліальних клітинах [42]. Вдихання низьких концентрацій CO (250–500 ppm) справляє захисну протизапальну і антиапоптотичну дію і може використовуватись для лікування сепсису [43].

Але дія HO і CO на перебіг бактеріальних інфекцій не є однозначною. Так, у дослідженні на мишах та мишачих макрофагах показано, що зараження макрофагів важкою інфекцією *Burkholderia pseudomallei*, яка викликає меліоїдоз (несправжній сап), індуктує експресію HO-1 і продукцію CO, що погіршує кліренс *B. pseudomallei* макрофагами. Подібну ж дію на мишей та їхні макрофаги справляє і донор CO CORM-2 [44].

## СИГНАЛЬНА ФУНКЦІЯ H<sub>2</sub>S У БАКТЕРІЙ

Відомо, що ссавці продукують сірководень з амінокислоти цистеїну під впливом низки ензимів (див. табл.1). Продукція H<sub>2</sub>S з цистеїну виявлена і у бактерій [45]. Зокрема *Bacillus anthracis* утворює H<sub>2</sub>S з цистеїну під впливом цистатіонін β-синтази (CBS) [46]. У свою чергу, *Escherichia coli* активно продукує H<sub>2</sub>S під впливом 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (3MST). При цьому генерований сірководень захищає бактерію від оксидативного стресу і підвищує її резистентність до H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [47]. Додавання цистеїну збільшує продукцію сірководню у цієї бактерії [48]. *Fusobacterium* spp. продукує H<sub>2</sub>S з цистеїну під впливом коензиму піридоксаль-5`фосфату [45].

Але у бактерій цистеїн є лише одним з джерел продукції  $H_2S$ . Не менш важливим є утворення сірководню шляхом відновлення сульфату, яке переважає в анаеробних умовах [20]. Оскільки сульфат є кінцевим метаболітом сірководню, можна говорити про циклічні перетворення  $H_2S$  у бактерій, а отже й у шлунко-кишковому тракті ссавців, де постійно перебувають симбіотні сульфат-редуктивні бактерії [13].

Добре відомо, що бактерії, зокрема мікрофлора кишечника і порожнини рота продукують сірководень. Продукція здійснюється шляхом ензиматичної десульфгідрації цистеїну гетеротрофними бактеріями, а також через відновлення сульфату сульфат-редуктивними бактеріями. Ці дані також свідчать про циклічність перетворень  $H_2S$  мікроорганізмами [49]. Продукція  $H_2S$  сальмонелами може слугувати детектором забруднення водного середовища [50].

Інтенсивно синтезує  $H_2S$  та інші леткі сполуки сірки оральна мікрофлора, зокрема пародонтопатогенна, що сприяє виникненню поганого запаху з рота і розвитку запалення [45, 51, 52]. Показано, що пародонтопатогенний мікроб *Fusobacterium*, який формує підясну біоплівку у пацієнтів, хворих на пародонтит, активно синтезує  $H_2S$  з цистеїну. Цей синтез є частиною патогенезу пародонтиту [45]. Хронічний академічний стрес у студентів посилює синтез у порожнині рота  $H_2S$  і діметилсульфіду, що позитивно корелює з кількістю бактерій *Fusobacterium nucleatum* і *S. Moorei* [53].

Наведені в розділі дані показують, що ендогенні ГСМ, які продукують бактерії, регулюють їхній метаболізм, захищають від дії антибіотиків і сприяють колонізації в організмі хазяїна. Таким чином ГСМ бактерій відіграють важливу роль у патогенезі інфекційних захворювань людини і тварин. Разом з тим, ендогенні ГСМ людей і тварин здебільшого негативно впливають на розвиток бактерій і підвищують опірність організму хазяїна до розвитку інфекційних хвороб. Оскільки ендогенні ГСМ бактерій впливають на їхнє розмноження, стійкість до антибіотиків та розвиток патологічних процесів у організмі хазяїна, вони, як і ГСМ, що продукуються в організмі інфікованої людини (чи тварини) можуть слугувати мішенню для лікування цих патологічних процесів.

Певна річ, ці непрості відносини повинні враховуватись, коли ГСМ слугують мішенню для лікування і профілактики захворювань.

Доведено, що у бактерій існує більше ГСМ, а також більше шляхів і механізмів їх утворення, ніж у ссавців. Таким чином роль ГСМ у процесі еволюції живих істот на планеті Земля скорочувалась. Однак протягом еволюції, у зв'язку з розвитком від простих одноклітинних організмів до складних, вищих багатоклітинних, збільшувалась кількість функціональних мішеней, на які впливали ГСМ, тобто їхня роль ускладнювалась. Можна думати, що в процесі еволюції набули розвитку найбільш доцільні та ефективні на цьому етапі формування біосфери Землі шляхи синтезу ГСМ. Разом з тим, виявлення у бактерій невідомих у людини шляхів синтезу ГСМ може стимулювати пошук аналогічних шляхів і механізмів їхнього синтезу у людей і хребетних тварин, особливо в умовах патології, коли можуть пробуджуватись властивості попереднього філогенезу.

## ГСМ БЕЗХРЕБЕТНИХ ТВАРИН

Термін «безхребетні» (*Invertebrata* – лат.), впроваджений у науку Ж. Б. Ламарком, сьогодні використовують для умовного об'єднання нижчих тварин. Але сучасна систематика не визнає його повноправним таксоном, оскільки він сформований не за принципом наявності ознак, а за хибним принципом відсутності однієї ознаки (хребта). До того ж, він включає більше двадцяти дуже різноманітних типів царства Тварин (*Animalia*), починаючи від губок (*Porifera*) і кінчаючи голкошкірими (*Echinodermata*) та напівхордовими (*Hemichordata*). З них найбільш численними є членистоногі (*Arthropoda*), круглі черви (*Nematoda*) та молюски (*Mollusca*).

У числі ГСМ безхребетних називають NO та активні форми кисню, CO,  $H_2S$  і  $CO_2$ . Найбільше публікацій присвячено оксиду азоту. Однак у цілому ГСМ безхребетних мало вивчені.

З безхребетних ГСМ більше досліджені у членистоногих, зокрема у комах (*Insecta*) та ракоподібних (*Crustacea*). Так, у мозковій тканині бджоли *Apis mellifera* виявлені щонайменше по одному ензиму синтезу NO (NOS),  $H_2S$  (CBS) і CO (HO). Установлено, що оксид азоту відіграє важливу роль у ольфакторному навчанні та дискримінації у цієї комах [54]. У ракоподібного *Portunus trituberculatus* (краб) знайдені ензими синтезу NO (NO-синтаза) і супероксидного аніону  $O_2^-$  (NADPH-оксидаза) та показано, що відповідні ГСМ відіграють роль у імунній реакції тварини на паразита *Hematodinium* [55].

Слід наголосити, що у безхребетних (зокрема в комах та червононогих молюсків), як і в ссавців, функціонує й другий шлях синтезу NO – через відновлення нітритів [56].

ГСМ, особливо NO, відіграють важливу роль у функціонуванні мозку в безхребетних. Зокрема це стосується пам'яті цих тварин та їхньої поведінки [54, 56]. Роль сигналіngu NO у формуванні пам'яті та різних шляхів його синтезу розглянута в еволюційному аспекті. Вона досліджена у молюсків та в комах. Гігантські клітини червоногого молюска морського слимака *Aplysia* є чудовим об'єктом дослідження цих процесів на рівні окремих клітин [56].

У дослідженні на 4 лабораторних штаммах дрозофіли вивчали вроджений імунітет до двох патогенних та двох непатогенних бактерій і знайшли, що рівень оксиду азоту регулює імунну реакцію комах. Зокрема дрозофіли-мутанти за NO-синтазою виявляли більш високу чутливість до бактеріальних інфекцій [57]. Гальмування NO-синтази і гуаніліл-циклази у модельних комах (*Locusta*, *Acheta*, *Manduca*, *Drosophila*) показало, що оксид азоту і, напевне, також і CO необхідні для розвитку у них нервової системи [58]. В цьому ж плані цікаво, що нейрони кишечника комах виявляють імунореактивність гемоксигенази (HO), що продукує CO, а активація цього ензиму, чи аплікація донору CO слугує гальмівним сигналом для міграції нейронів. Протилежною є дія оксиду азоту – гальмівний ефект на міграцію нейронів кишечника справляє пригнічення активності NO-синтази [59]. Показано, що фармакологічне гальмування, чи генетичний нокаут NO у дрозофіли, як і в клітинах ссавців, порушує циркадіанний ритм [60].

Наведені в розділі дані свідчать про подібність функції та ролі в патології ГСМ безхребетних до таких у вищих (хребетних) тварин. Особливо це стосується нервової системи. Вражаючи дані про роль ГСМ у формуванні пам'яті та складних реакцій поведінки у безхребетних повинні стати стимулом для системних досліджень ролі ГСМ у формуванні поведінки людини та в патогенезі психічних захворювань.

Обмеженість даних літератури заважає більш детальному аналізу особливостей ГСМ безхребетних.

## ГАЗОВІ СИГНАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ ХРЕБЕТНИХ-НЕССАВЦІВ

На цей час у хребетних-нессавців (риб, амфібій, рептилій та птахів) показано функціонування таких ГСМ як NO і активні форми кисню, CO та H<sub>2</sub>S. Важливо зазначити, що ендогенна продукція ГСМ у цих тварин відбувається під впливом ензимів, аналогічних ензимам ссавців, які наведені у таблиці 1. Так, встановлено, що конститутивні форми ензимів синтезу NO з'являються рано на еволюційних щаблях і виявляються не тільки у всіх хребетних, починаючи з риб, але і в багатьох безхребетних. Особливо це стосується нейрональної NO-синтази (nNOS). Інший конститутивний ензим, eNOS з'являється в еволюції дещо пізніше [61].

### ГСМ РИБ

У риб виявлена ендогенна продукція трьох найбільш вивчених ГСМ – NO, CO та H<sub>2</sub>S.

Чимало досліджень проведено на смугастому даніо (*Danio rerio*; *zebrafish* – англ.), риби, яку нерідко культивують у лабораторних умовах для наукових досліджень. Як показали канадські дослідники, у цього виду нейроепітеліальні клітини є сенсорами кисню і продукують NO за допомогою nNOS [62], CO за допомогою гемоксигенази-1 (HO-1) [63] та H<sub>2</sub>S за допомогою CBS і CSE [64]. У цитованих вище дослідженнях показано, що всі три ГСМ контролюють реакцію дихання на гіпоксію як у личинок, так і у дорослих риб *Danio rerio*. У дослідженнях на цій рибі показано також роль eNOS, а отже оксиду азоту у регуляції ангиогенезу [65].

### ГСМ АМФІБІЙ

ГСМ земноводних присвячено чимало досліджень, виконаних переважно на жабах. Показано, що в земноводних тварин функціонують щонайменше газотрансмітери оксид азоту, монооксид вуглецю та сірководень [66, 67].

Найбільш детально досліджена сигнальна функція NO. Відомо, що оксид азоту відіграє важливу роль у функціонуванні центральної нервової системи у ссавців і може справляти як нейропротективну, так і нейротоксичну дію [13]. Те ж саме можна сказати і про інших хребетних, зокрема про амфібій. Так, виявлено вплив NO-генеруючих сполук на нейрональні взаємодії у мозочку жаб і показано, що оксид азоту бере участь у розвитку як адаптаційних та компенсаторно-приспосувальних, так і патологічних ре-

акцій, змінюючи структуру і функцію нейронів та глії [13, 68, 69].

Дослідження на жабах *Lithobates catesbeianus* показали, що NO, який продукується в мозковій тканині, регулює у них діяльність серцево-судинної системи. Ін'єкції в шлуночок мозку блокатора NO-синтаз L-NMMA (NG-monomethyl-L-arginine) викликали у цих тварин підвищення артеріального тиску, але не впливали на частоту серцевих скорочень [70].

Поруч з NO, сигнальну функцію у амфібій виконують також монооксид вуглецю і сірководень. Як і в ссавців, три названих газотрансмітера функціонують у тісному взаємозв'язку. Ендогенна продукція NO, CO і H<sub>2</sub>S виявлена в сітківці ока у представника земноводних – саламандри. Автори встановили, що донори NO і CO достовірно підвищують імунореактивність cGMP у біполярних та амокринних клітинах сітківки. Спільне застосування донорів обох трансмітерів дає сумарний ефект. Донор H<sub>2</sub>S NaHS у дозах від 2 до 1200 мкМ не змінює вміст cGMP, але знижує індукцію cGMP оксидом азоту [71]. H<sub>2</sub>S посилює звільнення ацетилхоліну із закінчень мотонейронів у жаби, причому цей ефект опосередковується через ріанодінові рецептори і підвищення внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca<sup>2+</sup> [66].

На препаратах дистального епітелію легень жаби *Xenopus laevis* встановлено, що H<sub>2</sub>S знижує трансепітеліальну абсорбцію електролітів шляхом порушення чутливого до амілоїду транспорту натрію. Він також інгібує Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФазу. На основі проведених досліджень автори вважають, що дія H<sub>2</sub>S може сприяти розвитку набряку легень [72].

### ГСМ РЕПТИЛІЙ

У кишечнику крокодила, що мешкає в руслах річок, *Crocodylus porosus* у багатьох нейронах м'язів та дрібних судин травної системи виявлена NO-синтаза. Це свідчить про участь оксиду азоту в контролі моторики шлунково-кишкового тракту в цієї тварини [73]. У того ж виду крокодилів показано, що інгібітор NOS L-NAME істотно підвищує базальний тонус судинних кілець препаратів анастомозів аорти, що свідчить про вазодилаторну дію NO на ці судини [74]. Детальне дослідження показало що релаксуюча дія NO на великі артерії у крокодила є подвійною і пов'язана як з ендотеліальним (eNOS), так і з нейрональним (nNOS) ензимом синтезу оксиду азоту [75].

У дослідженні на південноамериканській гримучій змії *Crotalus durissus terrificus* виявлено, що донор NO нітропрурид натрію викликає істотну системну вазодилатацію і зниження артеріального тиску. Аналогічну дію справляє попередник NO L-аргінін [76].

Відомо, що помірне підвищення нітриту і NO захищає тканини ссавців від пошкодження ішемією/реперфузією шляхом гальмування транспорту електронів і утворення активних форм кисню в мітохондріях. Дослідження на стійких до аноксії черепахах *Trachemys scripta* показало, що тривала (9 днів) аноксія і реоксигенація при низькій температурі (як це буває в природі у вкритих льодом водоймах), викликає підвищення вмісту нітритів у серці, грудних м'язах і еритроцитах. Автори вважають, що це

підтверджує універсальність для різних ссавців реакції проти аноксії у вигляді підвищення продукції нітритів та інших метаболітів NO [77].

У дослідженні на черепахах також знайшли, що фоторецептори сітківки містять NO-2-подібну імунореактивність, тобто конститутивний ензим синтезу CO. Монооксид вуглецю, як і NO, підвищує цГМФ у нейронах сітківки, а комбінована дія обох ГСМ дає сумарний ефект [78].

### ГСМ ПТАХІВ

Оксид азоту і активні форми кисню (ROS), монооксид вуглецю та сірководень виконують сигнальну функцію також у птахів. У цих тварин виявлені всі три ензими синтезу NO (eNOS, nNOS та iNOS) [79], також ензими синтезу H<sub>2</sub>S (CSE, CBS, 3MST) [80, 81] та CO (HO) [82, 83].

Як і в ссавців, у птахів ГСМ беруть участь у ендотелій-залежній релаксації судин і регуляції кров'яного тиску. Як показали дослідження на фрагментах сонної артерії курчат, індуковану ацетилхоліном, L-NAME-резистентну релаксацію первинно медіює NO, але в ній задіяний також CO, що продукується ендотелієм судини [84]. У бройлерів з індукованою холодною легеневою гіпертензією виявлене підвищення рівня NO у задньому мозку і показана різна роль трьох NO-синтаз у змінах вмісту цієї ГСМ у відділах мозку [79].

Встановлено, що NO бере участь у термогенезі і розвитку гарячки в курей шляхом передачі до мозку імунного сигналу, викликаного ін'єкцією ліпополісахариду [85]. У реакції на підвищення температури бере участь також індукцйбельний ензим синтезу CO HO-1. У культивованих пташиних м'язових клітинах тепловий стрес (6-годинна експозиція при 41 °C) викликає підвищення продукції реактивних форм кисню і зниження рівня мРНК HO-1, що посилює оксидативне пошкодження клітин [82]. Наведені дані свідчать про участь ГСМ NO, CO та активних форм кисню у термогенезі і терморегуляції в птахів.

Оксид азоту бере участь у регуляції харчової поведінки птахів. Показано, що додавання в дієту новонароджених пекінських качок аргініну (0,65, 0,95 і 1,45 % ) дозозалежно підвищує вживання корму і вміст NO в плазмі крові, а додавання інгібітору синтезу NO L-NAME достовірно знижує обидва показники [86].

NO задіяний і в регуляції зорової функції у птахів. Це показали досліди на курчатах тижневого віку, в яких викликали експериментальну міопію правого ока. Розвиток хвороби пригнічував атропін. Як встановили автори, дії атропіну сприяли попередник NO L-аргінін і його донор нітропрурид натрію, а інгібітори NOS гальмували її [87].

Індукцйбельний ензим синтезу CO HO-1 звичайно захищає тканини від оксидативного стресу, викликаного активними формами кисню, і справляє антивірусну дію, але в дослідженні на клітинах епітелію яйцеводів курей, підвищена експресія HO-1 активувала реплікацію вірусу інфлюєнзи H9N2 [83].

Дефіцит селену в дієті курей спричинює зниження активності ензимів синтезу H<sub>2</sub>S (CSE, CBS і 3MST) у клітинах тонкої кишки, підвищує рівень прозапальних цитокінів і сприяє розвитку запалення [81]. Поруч із захисною, про-

### ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2

ЗМІНИ РОЛІ ГСМ В ЕВОЛЮЦІЇ ЖИВИХ ІСТОТ ВІД БАКТЕРІЙ ДО ВИЩИХ (ХРЕБЕТНИХ) ТВАРИН / CHANGES IN THE ROLE OF GSM IN THE EVOLUTION OF LIVING THINGS FROM BACTERIA TO HIGHER (VERTEBRATE) ANIMALS

Кількість ГСМ / Number of GSM	зменшення / decrease
Кількість попередників (субстратів для синтезу) ГСМ / Nnumber of precursors (substrates for synthesis) of GSM	зменшення / decrease
Кількість ензимів синтезу ГСМ / Number of enzymes of GSM synthesis	зменшення / decrease
Безензимний синтез ГСМ / Non-enzymatic synthesis of GSM	зменшення / decrease
Роль ендогенних ГСМ в організмі / The role of endogenous GSM in the organism	збільшення / increase
Кількість функціональних мішеней ендогенних ГСМ/ Number of functional targets of endogenous GSM	збільшення / increase

тизапальною дією H<sub>2</sub>S може також сприяти пошкодженню гепатоцитів автофагією при селен-дефіцитній дієті [80].

Отже, зважаючи на дані літератури, можна стверджувати, що функція і роль у патології ГСМ у риб, амфібій, рептилій і птахів багато в чому подібна до такої у ссавців. Важливою особливістю риб, амфібій і рептилій є пойкилотермність, у зв'язку з чим ізольовані тканини і клітини цих тварин менш вимогливі до умов експерименту. Тому саме на ізольованих тканинах цих тварин (мозочок та епітелій легень жаби [68, 69, 72], сітківка ока саламандри [71]) досліджена можлива роль ГСМ у патогенезі патологічних процесів, що уражають ці органи в людини.

### ВИСНОВКИ

Подані в огляді дані літератури свідчать, що газові сигнальні молекули є загальнобіологічною системою біорегуляторів, властивою основним царствам живих істот – тварин, рослин і бактерій, що підтверджує спільність їхнього походження і розвиток шляхом еволюції. Доведено, що у бактерій існує більше ГСМ, а також більше шляхів і механізмів їх утворення, ніж у ссавців. Таким чином роль ГСМ у процесі еволюції живих істот на планеті Земля скорочувалась. Однак протягом еволюції, у зв'язку з розвитком від простих одноклітинних організмів до складних, вищих багатоклітинних, збільшувалась кількість функціональних мішеней, на які впливали ГСМ, тобто їхня роль ускладнювалась (табл. 2). Можна вважати, що в процесі еволюції набули розвитку найбільш доцільні та ефективні на цьому етапі формування біосфери Землі шляхи синтезу ГСМ. Подальші дослідження еволюції ГСМ зіставленням їх у живих істот різного рівня розвитку може бути корисним для виявлення нових шляхів їхнього використання у практиці медицини та суміжних галузей. Вивчення їхньої ролі у патогенезі патологічних процесів збільшує можливості лікування і запобігання захворюванням шляхом застосування ГСМ, їхніх донорів, попередників та інгібіторів.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Dyson F. Origins of life. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1999. 100 p. DOI: 10.1017/CBO9780511546303.
2. Sukmanskyy OI. Prions and the problem of life on the planet Earth. *Visnyk Natsion Akad Nauk Ukrainy*. 2008;(2):46–50. [Ukrainian]. Available from: <http://www.visnyk-nanu.org.ua/en/node/2391>.
3. Spitzer J. Emergence of life on Earth: A physicochemical puzzle. *J Mol Evol*. 2017;84(1):1–7. DOI: 10.1007/s00239-016-9775-3.
4. Bystrov AP. The past, present and future of human being. Leningrad: Medgiz; 1957 p. [Russian].
5. Zhirnov VD. The problem of medicine's object (the methodological analysis). Moscow: Meditsina; 1978. 240 p. [Russian].
6. Sukmanskyy OI. Disease: anthropological aspects. *J Integrativna Anthropologia*. 2016;(2):45–50. [Russian]. Available from: [http://files.odmu.edu.ua/anthropology/2016/02/a162\\_45.pdf](http://files.odmu.edu.ua/anthropology/2016/02/a162_45.pdf).
7. Sukmanskyy OI, Gozhenko AI, Koliev VI, Sukmanskyy IO. Aquaporins and salivary glands. *Usp Sovrem Biol*. 2012;132(2):167–80. [Russian]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17720946>.
8. Sukmanskyy OI, Sukmanskyy IO. Aquaporins (water channels): the role in pathology. *Zag Patol Pat Fiziol*. 2012;7(3):26–31. [Ukrainian]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21028617>.
9. Sukmanskyy OI. Chaperons, folding and diseases of conformation conception. *Zag Patol Pat Fiziol*. 2010;5(1):26–31. [Ukrainian]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21028443>.
10. Sukmanskyy OI, Sukmanskyy IO. Contemporary conceptions about innate immunity. *Fiziol Zh*. 2012;58(5):86–91. [Ukrainian]. DOI: 10.15407/fz58.05.086.
11. Sukmanskyy Oleg I, Sukmanskyy Ivan O. Contemporary Conceptions about Innate Immunity. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2013;4(2):171–8. DOI: 10.1615/IntJPhysPathophys.v4.i2.90.
12. Sukmanskyy OI, Sukmanskyy IO. Gasotransmitters – a new type of bioregulators (review of literature). *Journal of the NAMSU*. 2014;20(2):153–9. [Ukrainian]. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu\\_2014\\_20\\_2\\_4](http://nbuv.gov.ua/UJRN/jnamnu_2014_20_2_4).
13. Sukmanskyy OI, Reutov VP. Gasotransmitters: physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases. *Usp Fiziol Nauk*. 2016;47(3):30–58 [Russian]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29283229>.
14. Sukmanskyy OI. Sulfur-containing gaseous signaling molecules. *Fiziol Zh*. 2017;63(6):106–17. [Ukrainian]. DOI: 10.15407/fz63.06.106.
15. Zaporozhan VN, Gozhenko AI, Korneenko TV, Dubinina VG. Role of nitric oxide in tumor growth. *Usp Fiziol Nauk*. 2004 Jan-Mar;35(1):66–82. [Russian]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Usp+Fiziol+Nauk.+2004%3B35\(1\)%3A66-82](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Usp+Fiziol+Nauk.+2004%3B35(1)%3A66-82).
16. Boronat S, Domènech A, Paulo E, Calvo IA, García-Santamarina S, García P, et al. Thiol-based H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> signalling in microbial systems. *Redox Biol*. 2014;2:395–9. DOI: 10.1016/j.redox.2014.01.015.
17. Bowman LA, McLean S, Poole RK, Fukuto JM. The diversity of microbial responses to nitric oxide and agents of nitrosative stress close cousins but not identical twins. *Adv Microb Physiol*. 2011;59:135–219. DOI: 10.1016/B978-0-12-387661-4.00006-9.
18. Luhachack L, Nudler E. Bacterial gasotransmitters: an innate defense against antibiotics. *Curr Opin Microbiol*. 2014;21:13–7. DOI: 10.1016/j.mib.2014.06.017.
19. Pimentel M, Mathur R, Chang C. Gas and the microbiome. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Dec;15(12):356. DOI: 10.1007/s11894-013-0356-y.
20. St-Pierre B, Wright AG. Implications from distinct sulfate-reducing bacteria populations between cattle manure and digestate in the elucidation of H<sub>2</sub>S production during anaerobic digestion of animal slurry. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2017 Jul;101(13):5543–56. DOI: 10.1007/s00253-017-8261-1.
21. Cutruzzolà F, Frankenberg-Dinkel N. Origin and impact of nitric oxide in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Bacteriol*. 2016;198(1):55–65. DOI: 10.1128/JB.00371-15.
22. Peng H, Shen J, Edmonds KA, Luebke JL, Hickey AK, Palmer LD, et al. Sulfide homeostasis and nitroxyl intersect via formation of reactive sulfur species in *Staphylococcus aureus*. *mSphere*. 2017 Jun 21;2(3). DOI: 10.1128/mSphere.00082-17.
23. Peng H, Zhang Y, Palmer LD, Kehl-Fie TE, Skaar EP, Trinidad JC, et al. Hydrogen Sulfide and Reactive Sulfur Species Impact Proteome S-Sulfhydration and Global Virulence Regulation in *Staphylococcus aureus*. *ACS Infect Dis*. 2017 Oct 13;3(10):744–55. DOI: 10.1021/acsinfectdis.7b00090.
24. Shen J, Peng H, Zhang Y, Trinidad JC, Giedroc DP. *Staphylococcus aureus* sqr encodes a type II sulfide: quinone oxidoreductase and impacts reactive sulfur speciation in cells. *Biochemistry*. 2016 Nov 29;55(47):6524–34. DOI: 10.1021/acs.biochem.6b00714.
25. Crane BR, Sudhamsu J, Patel BA. Bacterial nitric oxide synthases. *Annu Rev Biochem*. 2010;79:445–70. DOI: 10.1146/annurev-biochem-062608-103436.
26. Foresi N, Correa-Aragunde N, Santolini J, Lamattina L. Analysis of the expression and activity of nitric oxide synthase from marine photosynthetic microorganisms. *Methods Mol Biol*. 2016;1424:149–62. DOI: 10.1007/978-1-4939-3600-7\_13.
27. Chaudhari SS, Kim M, Lei S, Razvi F, Alqarzaee AA, Hutfless EH, et al. Nitrite derived from endogenous bacterial nitric oxide synthase activity promotes aerobic respiration. *mBio*. 2017 Aug 1;8(4):1–16. DOI: 10.1128/mBio.00887-17.
28. Kinkel TL, Ramos-Montañez S, Pando JM, Tadeo DV, Strom EN, Libby SJ, et al. An essential role for bacterial nitric oxide synthase in *Staphylococcus aureus* electron transfer and colonization. *Nat Microbiol*. 2016;2:16224. DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.224.
29. Mogen AB, Carroll RK, James KL, Lima G, Silva D, Culver JA, et al. *Staphylococcus aureus* nitric oxide synthase (saNOS) modulates aerobic respiratory metabolism and cell physiology. *Mol Microbiol*. 2017 Jul;105(1):139–57. DOI: 10.1111/mmi.13693.
30. Mocca B, Wang W. Bacterium-generated nitric oxide hijacks host tumor necrosis factor alpha signaling and modulates the host cell cycle in vitro. *J Bacteriol*. 2012;194(15):4059–68. DOI: 10.1128/JB.00476-12.
31. Hyde ER, Andrade F, Vaksman Z, Parthasarathy K, Jiang H, Parthasarathy DK, et al. Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: implications for nitric oxide homeostasis. *PLoS One*. 2014. Mar 26;9(3):e88645. DOI: 10.1371/journal.pone.0088645.
32. Qu XM, Wu ZF, Pang BX, Jin LY, Qin LZ, Wang S. From nitrate to nitric oxide: The role of salivary glands and oral bacteria. *J Dent Res*. 2016 Dec;95(13):1452–6. DOI: 10.1177/0022034516673019.
33. Hossain S, Boon EM. Discovery of a novel nitric oxide binding protein and nitric-oxide-responsive signaling pathway in *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Infect Dis*. 2017;3(6):454–61. DOI: 10.1021/acsinfectdis.7b00027.
34. Hossain S, Nisbett LM, Boon EM. Discovery of two bacterial nitric oxide-responsive proteins and their roles in bacterial biofilm regulation. *Acc Chem Res*. 2017;50(7):1633–9. DOI: 10.1021/acs.accounts.7b00095.
35. Shin J, Song Y, Jeong Y, Cho BK. Analysis of the core genome and pan-genome of auto-trophic acetogenic bacteria. *Front Microbiol*. 2016;7:1531. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01531.
36. Heinzl GA, Huang W, Yu W, Giardina BJ, Zhou Y, MacKerell AD Jr, et al. Iminoguanidines as allosteric inhibitors of the iron-regulated heme oxygenase (HemO) of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Chem*. 2016 Jul 28;59(14):6929–42. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00757.
37. Maharshak N, Ryu HS, Fan TJ, Onyiah JC, Schulz S, Otterbein SL et al. *Escherichia coli* heme oxygenase modulates host innate immune responses. *Microbiol Immunol*. 2015 Aug;59(8):452–65. DOI: 10.1111/1348-0421.12282.
38. Mourinho S, Giardina BJ, Reyes-Caballero H, Wilks A. Metabolite-driven regulation of heme uptake by the biliverdin IX $\beta$ / $\delta$ -selective heme oxygenase (HemO) of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Biol Chem*. 2016;291(39):20503–15. DOI: 10.1074/jbc.M116.728527.
39. Soldano A, Yao H, Rivera M, Ceccarelli EA, Catalano-Dupuy DL. Heme-iron utilization by *Leptospira interrogans* requires a heme oxygenase and a plastidic-type ferredoxin-NADP(+) reductase. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Nov;1840(11):3208–17. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.07.021.



- 40.** Soldano A, Klinke S, Otero LH, Rivera M, Catalano-Dupuy DL, Ceccarelli EA. Structural and mutational analyses of the *Leptospira* interrogans virulence-related heme oxygenase provide insights into its catalytic mechanism. *PLoS One*. 2017 Aug 3;12(8):e0182535. DOI: 10.1371/journal.pone.0182535.
- 41.** Wareham LK, Begg R, Jesse HE, Van Beilen JW, Ali S, Svistunenko D, et al. Carbon monoxide gas is not inert, but global, in its consequences for bacterial gene expression, iron acquisition, and antibiotic resistance. *Antioxid Redox Signal*. 2016 Jun 10;24(17):1013–28. DOI: 10.1089/ars.2015.6501.
- 42.** Gahlot S, Nasreen N, Johnson JA, Sahn SA, Mohammed KA. Heme oxygenase-1 deficiency diminishes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clearance due to reduced TLR9 expression in pleural mesothelial cells. *PLoS One*. 2017 Jun 4;12(1):e0169245. DOI: 10.1371/journal.pone.0169245.
- 43.** Nakahira K, Choi AM. Carbon monoxide in the treatment of sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;309(12):L1387–93. DOI: 10.1152/ajplung.00311.2015.
- 44.** Stolt C, Schmidt IH, Sayfart Y, Steinmetz I, Bast A. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide promote *Burkholderia pseudomallei* infection. *J Immunol*. 2016 Aug 1;197(3):834–46. DOI: 10.4049/jimmunol.1403104.
- 45.** Basic A, Blomqvist M, Dahlén G, Svensäter G. The proteins of *Fusobacterium* spp. involved in hydrogen sulfide production from L-cysteine. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):61. DOI: 10.1186/s12866-017-0967-9.
- 46.** Devi S, Abdul Rehman SA, Tarique KF, Gournath S. Structural characterization and functional analysis of cystathionine  $\beta$ -synthase: an enzyme involved in the reverse transsulfuration pathway of *Bacillus anthracis*. *FEBS J*. 2017;284(22):3862–80. DOI: 10.1111/febs.14273.
- 47.** Mironov A, Seregina T, Nagornykh M, Luhachack LG, Korolkova N, Lopes LE, et al. Mechanism of H<sub>2</sub>S-mediated protection against oxidative stress in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Jun 6;114(23):6022–7. DOI: 10.1073/pnas.1703576114.
- 48.** Thomas SA, Gaillard JF. Cysteine addition promotes sulfide production and 4-fold Hg(II)-S coordination in actively metabolizing *Escherichia coli*. *Environ Sci Technol*. 2017;51(8):4642–5. DOI: 10.1021/acs.est.6b06400.
- 49.** Barton LL, Ritz NL, Fauque GD, Lin HC. Sulfur cycling and the intestinal microbiome. *Dig Dis Sci*. 2017;62(9):2241–57. DOI: 10.1007/s10620-017-4689-5.
- 50.** Midorikawa Y. Detection of *Salmonella* in That Luang Marsh, Vientiane, Lao PDR: Improvement of the Accuracy of *Salmonella* Detection Using Visualization of Hydrogen Sulfate Production by *Salmonella*. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2017;72(2):95–100. DOI: 10.1265/jjh.72.95.
- 51.** Nakano M, Shin K, Wakabayashi H, Yamauchi K, Abe F, Hironaka S. Inactivating effects of the lactoperoxidase system on bacterial lyases involved in oral malodor production. *J Med Microbiol*. 2015 Oct;64(10):1244–52. DOI: 10.1099/jmm.0.000150.
- 52.** Suzuki N, Nakano Y, Watanabe T, Yoneda M, Hirofuji T, Hanioka T. Two mechanisms of oral malodor inhibition by zinc ions. *J Appl Oral Sci*. 2018 Jan 18;26:e20170161. DOI: 10.1590/1678-7757-2017-0161.
- 53.** Nani BD, Lima PO, Marcondes FK, Groppo FC, Rolim GS, Alves de Moraes AB, et al. Changes in salivary microbiota increase volatile sulfur compounds production in healthy male subjects with academic-related chronic stress. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173686. DOI: 10.1371/journal.pone.0173686.
- 54.** Watanabe T, Kikuchi M, Hatakeyama D, Shiga T, Yamamoto T, Aonuma H, et al. Gaseous neuromodulator-related genes expressed in the brain of honeybee *Apis mellifera*. *Dev Neurobiol*. 2007 Mar;67(4):456–73. DOI: 10.1002/dneu.20359.
- 55.** Li M, Wang J, Song S, Li C. Molecular characterization of a novel nitric oxide synthase gene from *Portunus trituberculatus* and the roles of NO/O<sub>2</sub>(-) – generating and antioxidant systems in host immune responses to *Hematodinium*. *Fish Shellfish Immunol*. 2016 May;52:263–77. DOI: 10.1016/j.fsi.2016.03.042.
- 56.** Moroz LL, Kohn AB. Parallel evolution of nitric oxide signaling: diversity of synthesis and memory pathways. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011 Jun 1;16:2008–51. DOI: 10.2741/3837.
- 57.** Eleftherianos I, More K, Spivack S, Paulin E, Khojandi A, Shukla S. Nitric oxide levels regulate the immune response of *Drosophila melanogaster* reference laboratory strains to bacterial infections. *Infect Immun*. 2014;82(10):4169–81. DOI: 10.1128/IAI.02318-14.
- 58.** Bicker G. Pharmacological approaches to nitric oxide signalling during neural development of locusts and other model insects. *Arch Insect Biochem Physiol*. 2007 Jan;64(1):43–58. DOI: 10.1002/arch.20161.
- 59.** Knipp S, Bicker G. Regulation of enteric neuron migration by the gaseous messenger molecules CO and NO. *Development*. 2009;136(1):85–93. DOI: 10.1242/dev.026716.
- 60.** Klemz R, Reischl S, Wallach T, Witte N, Jürchott K, Klemz S, et al. Reciprocal regulation of carbon monoxide metabolism and the circadian clock. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24(1):15–22. DOI: 10.1038/nsmb.3331.
- 61.** Donald JA, Forgan LG, Cameron MS. The evolution of nitric oxide signalling in vertebrate blood vessels. *J Comp Physiol B*. 2015;185(2):153–69. DOI: 10.1007/s00360-014-0877-1.
- 62.** Porteus CS, Pollack J, Tzaneva V, Kwong RWM, Kumai Y, Abdallah SJ, et al. A role of nitric oxide in the control of breathing in zebrafish (*Danio rerio*). *J Exp Biol*. 2015;218(Pt 23):3746–53. DOI: 10.1242/jeb.127795.
- 63.** Porteus CS, Abdallah SJ, Pollack J, Kumai Y, Kwong RWM, Yew HM, et al. The role of hydrogen sulfide in the control of breathing in hypoxic zebrafish (*Danio rerio*). *J Physiol*. 2014;592(Pt 14):3075–88. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.271098.
- 64.** Tzaneva V, Perry SF. Role of endogenous carbon monoxide in the control of breathing in zebrafish (*Danio rerio*). *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;311(6):R1262–70. DOI: 10.1152/ajpregu.00094.2016.
- 65.** Boopathy GTK, Kulkarni M, Ho SY, Boey A, Chua EWM, Barathi VA, et al. Cavin-2 regulates the activity and stability of endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) in angiogenesis. *J Biol Chem*. 2017 Oct 27;292(43):17760–76. DOI: 10.1074/jbc.M117.794743.
- 66.** Gerasimova EV, Yakovleva OV, Zefirov AL, Sitdikova GF. Role of ryanodine receptors in the effects of hydrogen sulfide on transmitter release from the frog motor nerve ending. *Bull Exp Biol Med*. 2013;155(1):11–3. DOI: 10.1007/s10517-013-2067-7.
- 67.** Imbrogno S, Filice M, Cerra MC, Gattuso A. NO, CO and H<sub>2</sub>S: What about gasotransmitters in fish and amphibian heart? *Acta Physiol (Oxf)*. 2018 May;223(1):e13035. DOI: 10.1111/apha.13035.
- 68.** Larionova NP, Reutov VP, Samosudova NV. Neuroglial chemical synapsis in cerebellum of the adult frog. *Dokl RAN*. 2010;432(2):276–80 [Russian]. DOI: 10.1134/S0012496610030026.
- 69.** Samosudova NV, Reutov VP. Plastic reconstructions of the synapses ultrastructure in cerebellum by the toxic effect of glutamate and NO-generating compound. *Morfologia*. 2015;148(5):32–7 [Russian]. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=24344937>.
- 70.** Zena LA, Gargaglioni LH, Bicego KC. Role of brain nitric oxide in the cardiovascular control of bullfrogs. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2013 ;165(2):263–71. DOI: 10.1016/j.cbpa.2013.03.020.
- 71.** Pong WW, Eldred WD. Interactions of the gaseous neuromodulators nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide in the salamander retina. *J Neurosci Res*. 2009;87(10):2356–64. DOI: 10.1002/jnr.22042.
- 72.** Erb A, Althaus M. Actions of hydrogen sulfide on sodium transport processes across native distal lung epithelia (*Xenopus laevis*). *PLoS One*. 2014;9(6):e100971. DOI: 10.1371/journal.pone.0100971.
- 73.** Olsson C, Gibbins I. Nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract of the estuarine crocodile, *Crocodylus porosus*. *Cell Tissue Res*. 1999;296(2):433–7. DOI: 10.1007/s004410051303.
- 74.** Axelsson M, Olsson C, Gibbins I, Holmgren S, Franklin CE. Nitric oxide, a potent vasodilator of the aortic anastomosis in the estuarine crocodile, *Crocodylus porosus*. *Gen Comp Endocrinol*. 2001;122(2):198–204. DOI: 10.1006/gcen.2001.7627.
- 75.** Broughton BR, Donald JA. Dual mechanisms for nitric oxide control of large arteries in the estuarine crocodile *Crocodylus porosus*. *J Exp Biol*. 2007;210(Pt 1):129–37. DOI: 10.1242/jeb.02620.
- 76.** Galli GL, Skovgaard N, Abe AS, Taylor EW, Wang T. The role of nitric oxide in the regulation of the systemic and pulmonary vasculature of the rattlesnake, *Crotalus durissus terrificus*. *J Comp Physiol B*. 2005;175(3):201–8. DOI: 10.1007/s00360-005-0476-2.
- 77.** Jensen FB, Hansen MN, Montesanti G, Wang T. Nitric Oxide Metabolites During Anoxia and Reoxygenation in the Anoxia-Tolerant Vertebrate *Trachemys Scripta*. *J Exp Biol*. 2014 Feb 1; 217 (Pt 3), 423–31. DOI: 10.1242/jeb.093179.

**78.** Cao L, Blute TA, Eldred WD. Localization of heme oxygenase-2 and modulation of cGMP levels by carbon monoxide and/or nitric oxide in the retina. *Vis Neurosci.* 2000;17(3):319–29. DOI: 10.1017/s0952523800173018.

**79.** Hassanpour H, Nikoukar Z, Nasiri L, Bahadoran S. Differential gene expression of three nitric oxide synthases is consistent with increased nitric oxide in the hindbrain of broilers with cold-induced pulmonary hypertension. *Br Poult Sci.* 2015;56(4):436–42. DOI: 10.1080/00071668.2015.1058920.

**80.** Wenzhong W, Tong Z, Hongjin L, Ying C, Jun X. Role of hydrogen sulfide on autophagy in liver injuries induced by selenium deficiency in chickens. *Biol Trace Elem Res.* 2017;175(1):194–203. DOI: 10.1007/s12011-016-0752-x.

**81.** Wu C, Xu Z, Huang K. Effects of dietary selenium on inflammation and hydrogen sulfide

in the gastrointestinal tract in chickens. *Biol Trace Elem Res.* 2016;174(2):428–35. DOI: 10.1007/s12011-016-0735-y.

**82.** Kikusato M, Yoshida H, Furukawa K, Toyomizu M. Effect of heat stress-induced production of mitochondrial reactive oxygen species on NADPH oxidase and heme oxygenase-1 mRNA levels in avian muscle cells. *J Therm Biol.* 2015 Aug;52:8–13. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2015.04.005.

**83.** Qi X, Zhang H, Xue T, Yang B, Deng M, Wang J. Down-regulation of cellular protein heme oxygenase-1 inhibits proliferation of avian influenza virus H9N2 in chicken oviduct epithelial cells. *J Gen Virol.* 2018 Jan;99(1):36–43. DOI: 10.1099/jgv.0.000986.

**84.** Leo MD, Siddegowda YK, Kumar D, Tandan SK, Sastry KV, Prakash VR, et al. Role of nitric oxide and carbon monoxide in N(omega)-Nitro-L-arginine methyl ester-resistant acetylcholine-induced relaxation in chicken carotid artery. *Eur J Pharmacol.* 2008 Oct 31;596(1-3):111–7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.07.058.

**85.** Dantonio V, Batalhão ME, Fernandes MH, Komegae EN, Buqui GA, Lopes NP, et al. Nitric oxide and fever: immune-to-brain signaling vs. thermogenesis in chicks. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016 May 15;310(10):R896–905. DOI: 10.1152/ajpregu.00453.2015.

**86.** Wang C, Hou SS, Huang W, Xu TS, Rong GH, Xie M. Arginine affects appetite via nitric oxide in ducks. *Poult Sci.* 2014 Aug;93(8):2048–53. DOI: 10.3382/ps.2013-03812.

**87.** Carr BJ, Stell WK. Nitric oxide (NO) mediates the inhibition of form-deprivation myopia by atropine in chicks. *Sci Rep.* 2016 Dec 5;6(1):9. DOI: 10.1038/s41598-016-0002-7.



## РЕЗЮМЕ

### Газовые сигнальные молекулы (ГСМ): эволюция, биологическая роль и участие в патогенезе заболеваний (обзор литературы)

**О. И. Сукманский**

*Одесский государственный аграрный университет, ул. Пантелеймоновская, 13, Одесса 65012, Украина*

*Институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии НАМН Украины, ул. Ришельевская, 11, Одесса 65026, Украина*

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что газовые сигнальные молекулы являются общебиологической системой биорегуляторов, свойственной основным царствам живых существ – животных, растений и бактерий. Это подтверждает общность их происхождения и развитие путем эволюции.

Газовые сигнальные молекулы (газотрансмиттеры) были открыты и лучше всего изучены у человека и млекопитающих. Сегодня у них известны следующие газовые сигнальные молекулы: оксид азота и активные формы кислорода, монооксид углерода, сероводород, полисульфиды и диоксид серы. Доказано, что у бактерий существует больше газовых сигнальных молекул, а также больше путей и механизмов их образования, чем у млекопитающих. Таким образом, их роль в процессе эволюции живых существ на планете Земля сокращалась. Однако, в процессе эволюции, в связи с развитием от простых одноклеточных организмов до сложных, высших многоклеточных увеличивалось количество функциональных мишеней, на которые влияли газовые сигнальные молекулы, т.е. их роль усложнялась. Эндогенные газовые сигнальные молекулы, продуцируемые бактериями, регулируют их метаболизм, защищают от действия антибиотиков и способ-

ствуют колонизации в организме хозяина. Таким образом, они играют важную роль в патогенезе инфекционных заболеваний человека и животных. Вместе с тем, эндогенные газовые сигнальные молекулы человека и животных большей частью негативно влияют на развитие бактерий и повышают резистентность хозяина к инфекциям. Опубликованные данные доказывают сходство функции и роли в патологии газовых сигнальных молекул беспозвоночных с таковыми у высших (позвоночных) животных. В частности, это относится к нервной системе и к роли газовых сигнальных молекул в формировании памяти и поведения. Особенно подобны млекопитающим и человеку газовые сигнальные молекулы позвоночных-немлекопитающих – рыб, амфибий, рептилий и птиц. Изолированные ткани мозга, глаз и лёгких пойкилотермных немлекопитающих (рыб, амфибий и рептилий) используют для изучения возможной роли газовых сигнальных молекул в патогенезе болезней, поражающих эти органы у человека. Дальнейшие исследования эволюции газовых сигнальных молекул путем сопоставления их у живых существ разных уровней развития могут быть полезными для поиска новых путей их использования в медицине и смежных отраслях. Изучение их роли в патогенезе патологических процессов увеличивает возможности лечения и профилактики заболеваний путем использования газовых сигнальных молекул, их доноров, предшественников и ингибиторов.

**Ключевые слова:** газовые сигнальные молекулы, эволюция, позвоночные, беспозвоночные, бактерии, биологическое действие, роль в патологии.

**Для цитирования:** Сукманский ОИ. Газовые сигнальные молекулы (ГСМ): эволюция, биологическая роль и участие в патогенезе заболеваний (обзор литературы). *Журнал Национальной академии медицинских наук Украины.* 2019;25(4):373–382. DOI: 10.37621/JNAMSU-2019-4-373-382.

Статья поступила в редакцию 25 июня 2019 | Направлена на рецензирование 2 октября 2019 | Принята в печать 18 декабря 2019