

ОБЗОРЫ. ЛЕКЦИИ. ДОКЛАДЫ

РОЛЬ ЭНДОГЕННЫХ И МИКРОБНЫХ ГАЗОВЫХ МОЛЕКУЛ В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

УДК 612.1; 611.1

Шендеров Б.А.

ФБУН «Московский научно исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии
им. Г.Н. Габричевского», Москва, Россия

THE ROLE OF ENDOGENOUS AND MICROBIAL GAS MOLECULES IN PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

Shenderov BA.

Moscow state research institute of epidemiology and microbiology after G.N.Gabrichesky, Moscow, Russia

**«Все вещества потенциально токсичны;
степень их токсичности зависит лишь от дозы»**
Парацельс, врач и естествоиспытатель (1493–1541)

Введение

Среди разнообразных регуляторов внутри- и межклеточной коммуникации в организме млекопитающих помимо известных сигнальных молекул (аминокислот, биогенных аминов, пептидов, катехоламинов, эндорфинов, гормонов и т.д.) особая роль принадлежит простейшим по химической структуре газообразным соединениям эндотелиального и микробного происхождения (оксид азота – NO, оксид углерода – CO, сероводород – H₂S, водород – H₂, метан – CH₄, аммиак и другие). Состав и количественное содержание этих газов, различается между отдельными индивидами, органами, тканями и даже анатомическими областями желудочно-кишечного тракта [1–3]. Газовые молекулы могут проявлять свою биологическую активность в местах своего образования, в соседних клетках и системно вдали от места своего синтеза. После образования они не накапливаются, а быстро проникают через клеточные мембраны в различные клетки и взаимодействуют в них с внутриклеточными ферментами и ионными каналами. В зависимости от концентрации в области своего приложения они способны вызывать в клетках макромолекулярные повреждения, несовместимые с их жизнью, или пост-трансляционные модификации клеточных белков, что меняет функции последних [4–6]. В пищеварительном тракте человека обитают триллионы различных, преимущественно облигатно анаэробных, бактерий и археев. Эти микроорганизмы получают энергию и различные микронутриенты за счет метаболизации непереваренных в тонком кишечнике остатков пищи, компонентов слюны, кишечных

соков, миллионов слущенных эпителиальных клеток, умерших микроорганизмов. В результате микробной ферментации в просвете кишечника накапливаются множество низкомолекулярных биологически активных соединений, включая летучие разнообразные газообразные продукты [7–10]. H₂ и CH₄ являются уникальными кишечными газами для организма человека, поскольку они формируются в организме только за счет микробной ферментации. Количество газообразных продуктов в кишечнике в значительной степени определяется пищевым рационом человека. Суточный объем кишечных газов у взрослого человека может достигать 1200 мл. Среди них 20–90% приходится на азот; 3,9–10% – кислород; 20,9–50% – H₂; 7,2–10% – CH₄; 9–30% – углекислый газ и 0,00028% – H₂S; кроме того, в пищеварительном тракте могут накапливаться также аммиак, CO, NO и другие газы. Синтез газовых молекул эндотелиальными и бактериальными клетками человека осуществляется достаточно хорошо охарактеризованными ферментами. Хотя точные концентрации газов в тканях до настоящего времени отсутствуют, доказано, что многие из них способны проявлять разнообразные физиологические эффекты практически в каждом органе человека, а в определенных условиях участвовать и в патофизиологии тех или иных заболеваний. Мишенями для эндогенных и микробных газовых молекул являются внутриклеточные, прежде всего металл-содержащие ферменты, а также ионные (TRP) каналы и транспортные молекулы. TRP-каналы – это белки, формирующие поры в клеточных мембранах и регулирующие поток ионов между внутри- и межкле-

точными пространствами клеток. У млекопитающих выявлено шесть белковых семейств, формирующих TRP-каналы (TRPC, TRPV, TRPM, TRPA, TRPP и TRPML). Благодаря им, ткани и органы реагируют на воздействии различных факторов окружающей среды и адаптируются к их изменениям. При взаимодействии белков, участвующих в функционировании TRP-каналов, с различными индукторами, включая газовые молекулы, происходит модификация трансдукции электрического, Ca^{2+} , K^+ и Na^+ сигналов, что подавляет или стимулирует их активность и, следовательно, модифицирует реакции, связанных с ними последующих процессов. В последние 20 лет установлена способность многих газовых молекул биологического происхождения регулировать взаимоотношения клеток с окружающей средой, электролитный гомеостаз и электрохимическую межклеточную коммуникацию. Поэтому эти древнейшие молекулы стали рассматривать, как важнейшие регуляторы и модификаторы процессов и реакций в организме млекопитающих, включая человека [1, 2, 11–13]. В настоящем обзоре будет представлен анализ недавно опубликованных данных, касающихся механизмов участия газовых молекул (NO , CO , H_2S , H_2) эндотелиального и/или микробного происхождения в физиологии сердечно-сосудистой системы и патофизиологии некоторых ее заболеваний.

Оксид азота (NO). NO – короткоживущая сигнальная молекула, которая формируется в организме человека либо в результате энзиматических реакций, либо через неферментативные механизмы. Существуют три изоформы клеточных энзимов [NOS1 (нейронная nNOS), NOS2 (индуцибельная iNOS), NOS3 (эндотелиальная eNOS)], и бактериальные синтазы, участвующие в образовании NO из аминокислоты L-аргинин при участии кислорода и НАДН; анаэробный синтез этого газа происходит через восстановление нитрита [1, 2, 3, 15, 16]. В образовании NO из нитритов участвуют многие металлосодержащие белки (например, гемоглобин, цитохром с, протеины митохондрий и др.) [17, 18]. Высвобождающийся NO окисляется молекулярным кислородом, перекисью водорода и другими активными формами кислорода и превращается в нитриты и нитраты [6, 15, 19–21]. При образовании NO кишечными бактериями вместо L-аргинина основными субстратами являются преимущественно нитрат и нитрит пищевого происхождения. Их источником в кишечнике млекопитающих являются различные овощи, содержащие нитраты, а также мочевины, мочевины, мочевины и аммиак [14]. Бактериальная синтаза (bNOS) обнаружена у многих патогенных и симбиотических бактерий, присутствующих в пищеварительном [14] (включая полость рта [3, 22]) и вагинальном [24] трактах человека и животных. Микробные (bNOS) и все эукариотические NOS гомологичны. Симбиотические бактерии полости рта и кишечника играют ведущую роль в биоактивации поступающего с пищей нитрата и метаболизации его в NO и другие биоактивные окислы азота. Помимо способности к собственному синтезу NO кишечные бактерии стимулируют также его образование и у эпителиальных клеток [3, 17, 22]. Данные литературы [14, 23], а также наши собственные исследования [24] показали, что некоторые пробиотические штаммы лактобацилл и бифидобактерий также способны к синтезу NO. Среди лактобацилл наиболее частыми продуцентами этого соединения являются штаммы *L.plantarum* [14]. NO легко проникает в клетки, свободно проходя

через их мембраны. Главными мишенями NO и химически схожих с ним соединений являются железосодержащие белки и белки, имеющие в своей молекуле SH-группу [5, 19, 25]. У человека NO регулирует регуляторный ток крови, перистальтику кишечника, транспорт воды и электролитов, иммунитет, энергетический метаболизм, выступает в качестве нейротрансмиттера/нейромодулятора в мозге и в периферийной нервной системе [3, 14, 15, 19, 21]. Все свои эффекты NO проявляет в пико-/нано концентрациях. В 1998 году за открытие способности NO вызывать релаксацию мышц сосудов Murad F, Ignarro L.J. и Furchgot R.F. получили Нобелевскую премию в области Физиологии и Медицины. Эндогенно образующийся NO проявляет выраженные антигипертензивные свойства, тормозит агрегацию тромбоцитов в сосудистой системе, оказывает цитопротективное действие в условиях ишемии, снижает выраженность окислительного стресса. Вазодилаторный эффект NO связан с его способностью усиливать активность растворимой гуанилатциклазы и регулировать функционирование ионных каналов [11, 19, 26, 27]. Предполагается, что позитивные эффекты (снижение кровяного давления, более легкое перенесение последствий инсульта, подавление агрегации тромбоцитов, сохранение эндотелиальных функций), связанные с потреблением фруктов и овощей, обусловлены присутствием в свежих продуктах питания неорганического нитрата, который превращаясь в NO, повышает эффективность работы митохондрий [21]. В эндотелиальных клетках сосудов, поступление Ca^{2+} через NO-активированные TRPC5 каналы может активировать продукцию фермента eNOS, что приводит к усилению образования NO в близлежащих эндотелиальных клетках и сопровождается NO-зависимой релаксацией гладкой мускулатуры сосудов. В сосудистой ткани NO проявляет ингибиторные эффекты на активность TRPC6 канала через PKG-обусловленное фосфорилирование. Совместно эти механизмы обеспечивают точность клеточных ответов, включая работу функциональных доменов внутри сосудистых тканей, что ведет к снижению кровяного давления и поддерживает локальный кровяной гомеостаз [11]. Микробный метаболизм нитратов в нитриты с высвобождением биологически активного NO может быть благоприятным для живых организмов. [15]. Как и у эукариотов, NO у бактерий регулирует сигнальную, детоксикационную и антиоксидантную функции, в том числе при формировании биопленок и в экспрессии генов, участвующих в утилизации железа [5, 14, 28]. Сложившееся в течение многих десятилетий мнение, что поступающие с пищей нитрат и нитрит могут стать причиной рака желудка, в настоящее время уже не является столь очевидным [29]. Более того, все чаще обсуждаются возможности лекарственного или диетического вмешательства в метаболизм оксида азота с целью практического использования терапевтического потенциала нитратов как источника этого газообразного нейротрансмиттера/нейромодулятора при различных сердечно-сосудистых и нервных заболеваниях [15, 27].

Оксид углерода (CO). Этот газ в течение многих десятилетий рассматривали только, как “молчаливый убийца”, из-за его способности активно связываться с железом гемоглобина, что приводит к остановке доставки кислорода тканям. В настоящее время установлено, что различные растения и животные, включая человека, могут продуцировать CO как промежуточный продукт дегра-

дании гемма специализированными гемм- оксигеназами (индуцибельная (НО-1) и конституитивная (НО-2). НО-1 индуцируется различными стрессорами и широко представлена в клетках печени, почек, селезенки и старых эритроцитах. НО-2 локализована в нейронах, в клетках мозга и эндотелиальном слое кровяных сосудов и активируется Са-кальмодулином, а также глюкокортикоидами и опиатами [16, 30]. Согласно последним данным СО является достаточно стабильной молекулой, легко проникающей через мембраны в клетки. Молекулы СО в низких концентрациях оказывают свои различные биологические эффекты не только в месте образования, но и на достаточно большом расстоянии от него [16]. В физиологических концентрациях СО обладает анти-апоптотическим, анти-воспалительным и анти-пролиферативным действием, ингибирует активацию и пролиферацию E-эффекторных клеток, подавляет образования гистамина базофилами, ингибирует миграцию полиморфоядерных клеток, увеличивает выживаемость при сепсисе, способствует защите клеток против ишемического повреждения и проявляет другие эффекты. [16]. Недавно появились доказательства, что СО может быть также регулятором ионных каналов/транспортёров, участвующих в процессах транспорта ионов (например, Na⁺) в эпителиальных клетках печени, легких, сосудов [1, 2]. Биологические эффекты СО, образующегося гем оксигеназами, наблюдаются при его концентрации порядка 10–500 ppm и схожи с некоторыми химическими и биологическими свойствами NO, что позволило идентифицировать этот газ как «газотрансмисмиттер» с широким спектром биологического действия [5, 31, 32]. СО также образуется эндогенно некоторыми бактериями (как патогенными, так и растительными и животными симбионтами) за счет наличия у них бактериальных геммоксигеназ, способных к деструкции молекул гема. Выявлено множество аэробных окисляющих СО бактерий [5, 33], у некоторых из них выявлен специфический оперон *soo*, кодирующий синтез СО дегидрогеназы, осуществляющей анаэробный метаболизм СО, превращающий его в единственный источник углерода для бактерий (например, *Rhodospirillum rubrum*) [34]. В сердечно-сосудистой системе СО действует, как вазодиллятор. Проявляя анти-апоптотические и анти-пролиферативные свойства, СО способен защищать ткани от гипоксии и реперфузионных повреждений. СО также подавляет формирование атеросклеротических бляшек после ангиопластики, а также восстанавливает легочную гипертензию. СО ингаляция (до 250 ppm) показала отчетливый благоприятный эффект в отношении возникновения повреждений мозга при ишемическом инсульте [35]. Механизмы защиты кардиоваскулярной системы в присутствии СО- продуцирующих соединений (СО-RMs) остаются неясными до настоящего времени. Высказано предположение, что СО-RM2 способен выступать в качестве ингибитора вольтаж-активированных калиевых каналов, и что митохондрии являются главными мишенями, трансдуцирующими позитивные сигнальные свойства СО. СО, высвободившийся из низких концентраций СО-RM2, способен проявлять кардиопротективный эффект, вероятно, через антиоксидантные свойства в таких ситуациях, как ишемическое реперфузное повреждение. Основываясь на этих данных, гем-оксигеназы, СО и СО-высвобождающие молекулы рекомендуется использовать для лечения различных инфекций и нарушений деятельности сер-

дечно-сосудистой системы [5, 32, 36–38]. Терапевтический потенциал СО (при его назначении либо путем ингаляции, или при назначении СО высвобождающих соединений) в настоящее время подвергается интенсивному исследованию в клинической практике на безопасность и эффективность при лечении различных патологических состояниях [39].

Сероводород, сульфид водорода (H₂S). Этот газ является хорошо растворимым в воде соединением, способным проникать в клетки за счет пассивного транспорта через их мембраны. Равновесие между тремя его природными формами (H₂S, HS⁻, S₂⁻) зависит от pH среды. Реальная физиологическая концентрация H₂S в плазме или в тканевых гомогенатах все еще в стадии предположений; различные его концентрации выявляются в тканях – от <1 mM до более 100 mM. Локальные концентрации H₂S могут быть выше и зависят от места и активности сероводород – генерирующих ферментов. Острая интоксикация (в концентрации от 4 ppm – головная боль; в 500 ppm и более – летальный эффект) обусловлена связыванием H₂S с железом цитохром-с-оксидазы, что останавливает окислительное фосфорилирование в митохондриях и нарушает клеточное дыхание [4]. О физиологическом значении H₂S заговорили лишь в последние 10–15 лет после установления, что различные клетки млекопитающих (прежде всего, сердечно-сосудистой системы) способны к эндогенной продукции этого газа [40]. В эндогенном синтезе H₂S преимущественно участвуют цистатионин-β-синтаза, цистатионин-γ-лиаза (CSE или CTH) и 3-меркаптопируват сульфуртрансфераза [16]. Микробиота толстого кишечника также является одним из ключевых игроков метаболизма S-содержащих соединений и формирования H₂S в организме человека. Микробная газовая молекула образуется как из неорганических (например, сульфатов, сульфитов), так и из органических (например, метионин, цистеин, сульфомуцины) соединений [41, 42]. Многие кишечные микроорганизмы (представители более 26 родов) образуют H₂S в нижних отделах пищеварительного тракта за счет продукции широкого спектра ферментов (L-цистеин трансминаза, β-синтаза, цистатионин γ-лиаза, 3-меркаптопируват сульфуртрансфераза, различные гликозилсульфатазы и другие), которые структурно и функционально могут быть схожи с клеточными ферментами [41, 43]. Сероредуцирующие бактерии конкурируют с метан-продуцирующими микроорганизмами за молекулы H₂ как *in vitro*, так и *in vivo*. У человека в толстой кишке штаммы *Desulfovibrio vulgaris* способны к восстановлению различных серу-содержащих соединений (сульфаты, серу-содержащие органические вещества типа цистеина) и в наибольшей степени ответственны за формирование кишечного микробного H₂S. Бактериальное образование H₂S в толстой кишки человека из цистеина идет за счет цистеин десульфаразы с формированием таких побочных продуктов, как аммиак и пируват. Пищевой рацион, обогащенный красным мясом, способствует формированию повышенных количеств H₂S в силу того, что в толстый кишечник поступает большое количество сульфатированных белков. Присутствие в кишечнике людей значительных количеств H₂S объясняют бактериальным восстановлением сульфата, а также декомпозицией серу-содержащих аминокислот (цистеина, метионина, таурина, сульфатсодержащих полисахаридов и липидов). Диетические серу-содержащие соединения, присутствующие в чесноке, луке и другие серу-

содержащие органические вещества, также являются источником пула H_2S в организме [41]. Клетки слизистой кишечника постоянно детоксицируют повышенные количества микробного H_2S за счет его окислительного метаболизма и превращения в тиосульфат. В физиологических концентрациях H_2S , хотя и является достаточно короткоживущей молекулой, проявляет свои биологические эффекты не только в месте образования, но, проникнув в кровь и циркулируя с ней, действует на свои мишени по всему организму [16, 44, 45]. Из организма H_2S удаляется как в свободном состоянии, так и в виде конъюгированного сульфата, преимущественно через почки [46]. Регуляция воспаления и пролиферации клеток, сигнальная молекула для нервной, сосудистой и других систем связаны с действием H_2S на различные молекулярные мишени, включающие реакционное взаимодействие с гем-протеинами и активацию ATP -зависимых K^+ ионных каналов [1, 2]. Этот газ играет важную роль также как цитопротектор в нервной и сердечно-сосудистой системах, в регуляции высвобождения инсулина, в торможении синтеза глюкокортикоидов при стрессе [4, 42, 47, 50]. В сосудистой системе H_2S выступает в качестве одного из главных физиологических дилататоров через его способность к S -сульфгидрированию (важному механизму посттрансляционной модификации белков), вовлечению в регуляцию ионных каналов (кальциевых (L -типа, T -типа), калиевых ($KATP$ и небольшие проводящие каналы) и каналов для хлора), а также активируя транспортеры глутамата [16]. Сосудистые эффекты H_2S носят двухфазный (*biphasic*) характер. В низких концентрациях он вызывает вазоконстрикцию, преимущественно через снижение количества циклического аденозин монофосфата в клетках гладкой мускулатуры и ингибирование продукции и количественного содержания NO . В высоких концентрациях он вызывает сосудорасслабляющий эффект через раскрытие $KATP$ каналов и индукцию внутриклеточного подкисления. Связывание с реактогенными кислородными радикалами и повышение циклического гуанозин монофосфата также вносит свой вклад в сосудорасслабляющий эффект H_2S [40, 48]. Различные сигнальные эффекты H_2S связывают со способностью этого газа модифицировать белки, за счет восстановления дисульфидных связей ($S=S$) или присоединения атома серы к тиоловой группе ($-SH$); как результат ($-SH$) превращается в гидроперсульфидный остаток ($-SSH$). Эти процессы являются важной пост-трансляционной модификацией, которые меняют конформацию и функциональную активность белков (прежде всего, ответственных за транспорт ионов через мембрану, мембранные и внутриклеточные ферменты, участвующие в фосфорилировании, дефосфорилировании белков, в синтезе вторичных метаболитов и ко-факторов и т.д.) [4]. Подавляющее большинство белков в организме человека сульфгидрированы; изменение их функции в результате данной пост-трансляционной модификации показывает, что сульфгидрирование является одной из важнейших физиологических сигнальных функций H_2S [30]. В сердечно-сосудистой системе H_2S помимо расслабляющего эффекта на гладкие мышцы сосудов, уменьшает силу сокращения кардиомиоцитов, проявляет кардиопротекторное действие при инфаркте миокарда и гипоксии. Имеются указания, что H_2S стимулирует ангиогенез; образование новых сосудов идет за счет повышенной миграции эндотелиальных клеток. Цистеин и H_2S участвуют в расслаблении гладких мышц

пещеристых тел и артерий пениса, что увеличивает кровоток в половых органах и, таким образом, регулирует эректильную функцию [4]. Функциональное сходство H_2S с NO и CO позволило отнести этот газ в разряд газотрансмиттеров. Нарушение метаболизма H_2S и гомеостаза этого газа в организме нередко сопровождается риском развития таких патологических состояний как гипертензия, атеросклероз, сердечная недостаточность, нейродегенеративные заболевания, эректильная дисфункция, диабет, цирроз печени, астма, болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженной кишки, рак толстой кишки [40; 46]. Многие из них связывают с повышенным содержанием в кишечнике больших штаммов *Fusobacterium spp* и *Desulfovibrio spp*, образующих значительные количества H_2S за счет наличия у них цистеин десульфгидразной активности [41]. В условиях эксперимента установлено, что обработка органов и тканей H_2S приводит к обратимому подавлению дыхательной цепи в митохондриях. Данный эффект этого газа может заинтересовать специалистов, занимающихся сохранностью органов и тканей, предназначенных для трансплантации [4]. H_2S сигнальная система могла бы представлять новую фармакологическую мишень для лечения тех заболеваний, которые связаны с нарушением водного и натриевого гомеостаза. Хотя назначение самого сероводорода в виде газа маловероятно, для терапевтических целей могут быть использованы соединения, способные при поступлении в пищеварительный тракт выступать в качестве доноров этого газа [Olson, 2011]. Блокирование транспорта Na^+ , Ca^{2+} и Cl^- путем увеличения эндогенного пула H_2S может стать новым фармакологическим подходом лечения некоторых заболеваний, связанных с нарушениями водного и ионного гомеостаза и сосудистого тонуса [1, 2, 45].

Водород (H_2). Присутствие этого газа в организме человека связывают исключительно с микробной ферментацией в пищеварительном тракте непереваренных кишечными ферментами различных полисахаридов и других углевод-содержащих соединений. Более 99% H_2 синтезируется в толстом кишечнике [50]. Наибольшей способностью к продукции водорода в кишечнике человека обладают представители различных видов клостридий, промежуточной – анаэробные кокки, наименьшей – бактериоды [51]. Образовавшийся H_2 затем выступает в качестве субстрата при синтезе метана кишечными метаногенами [51, 52], при превращении сульфатов в сульфиды с последующим гидролитическим образованием сероводорода сульфат-редуцирующими бактериями, или в реакции превращения углекислого газа в уксусную кислоту ацетогенными бактериями [51]. Образование метана и восстановление сульфата являются главными путями окисления водорода, которое происходит в нижних отделах кишечника человека [52]. Водород легко абсорбируется и проходит через слизистую кишечника и попадает в системную циркуляцию. Его удаление из крови осуществляется исключительно через легкие. Дыхательный тест позволяет определять H_2 , образуемый при бактериальной ферментации в толстой кишке [50]. Содержание H_2 в выдыхаемом воздухе (14–58% от общего его количества, синтезируемого анаэробными бактериями в толстой кишке) пропорционально его количеству в толстой кишке. Основная масса микробного H_2 удаляется из толстого кишечника в результате его превращения в CH_4 метаногенными микроорганизмами [53]. Помимо участия H_2 в каче-

стве субстрата при образовании метана, сероводорода и ацетата, данный газ в организме млекопитающих выступает и в качестве мощного антиоксиданта [54]. Известно, что некоторые патологические состояния (ишемия, воспаление, злокачественные новообразования, ревматоидный артрит и др.) сопровождаются развитием в организме острого окислительного стресса. Молекулярный H_2 элиминирует гидроксирадикал, но не влияет на другие ROS (супероксид, перекись водорода, окись азота), которые играют важную роль в системах защиты и в сигнальной трансдукции [55]. H_2 проявляет противовоспалительное действие через ингибирование *NF-κB* и *TNF-α* сигнальные пути, вовлеченные в редокс-чувствительные механизмы в иммунной системе [55]. В последние годы было показано, что этот газ имеет терапевтический потенциал при острых и хронических воспалительных заболеваниях, связанных с ROS (диабет 2-го типа, метаболический синдром, ревматоидный артрит, повреждение мозговой ткани в условиях искусственно вызванного окислительного стресса). Благодаря быстрой диффузии H_2 через мембраны этот газ, проникнув в клетки, реагирует с цитотоксическими ROS и защищает их от окислительных повреждений [55–57]. В этом отношении весьма интересными являются данные, что назначение взрослым людям воды или молока, обогащенных молекулярным водородом, сопровождалось быстрым увеличением H_2 в дыхательном тесте, которое носило дозозависимый характер. Более продолжительным это увеличение было при назначении молока с H_2 [58].

Заключение

Газообразные продукты эндогенного и микробного происхождения в организме млекопитающих, включая человека, выполняют важные функции в физиологии и патофизиологии различных систем, прежде всего в сердечно-сосудистой системе. Состав газов, образуемых кишечными бактериями, различается как между отдельными индивидами, так и в различных анатомических областях желудочно-кишечного тракта [3]. Газомедиаторы активны как в местах, где они синтезируются, так и в соседних клетках [4] и даже в клетках отдаленных тканей и органов [5]. Газовые молекулы не накапливаются в синаптических везикулах; обычно они выделяются из клеток сразу после синтеза. У них не существует специфических рецепторов на клеточных мембранах. Газы, образуемые клетками различных тканей и кишечными бактериями, быстро диффундируют, взаимодействуя с внутриклеточными ферментами и ионными каналами сердечно-сосудистой, нервной, иммунной, дыхательной и других систем организма, что свидетельствует об их универсальном значении для жизнедеятельности всех живых организмов. Многие газы, взаимодействуя с биомолекулами хозяина, ведут к пост-трансляционной модификации различных белков, что отражается на функциях последних. Некоторые из таких модификаций сопровождаются макромолекулярными повреждениями, а иногда и смертью клеток. Определенные классы реактогенных газовых соединений в физиологических концентрациях способны взаимодействовать с белками без гибели клеток. В этих случаях они выступают в качестве нутриентов и ко-факторов в различных метаболических реакциях, а также древнейших ключевых неспецифических сигнальных модуляторов и транспортеров во внутри- и межклеточных информационных процессах. Несмотря на простую химическую формулу, газообразные молекулы

взаимодействуют в организме с широким спектром мишеней в различных тканях. При этом судьба, локализация этих газов, также как конечные эффекты их приложения в значительной степени определяются их локальной концентрацией и особенностями физико-химических условий даже внутри единичной клетки. Синтез и биологическая активность каждого газа в определенной степени регулируются присутствием других газов. В тканях и органах сердечно-сосудистой системы в физиологических концентрациях NO, CO и H_2S выступают в качестве регуляторов тонуса сосудов, цитопротекторов, стимуляторов ангиогенеза (H_2S) [59]. Эти эффекты газовых молекул связаны с их способностью вызывать различные пост-трансляционные модификации (нитрозилирование, сульфидрирование) белковых молекул, выполняющих ферментативную, сигнальную функции или выступать в качестве строительного материала, а также транспортеров в ионных каналах. H_2S и H_2 проявляют и выраженную антиоксидантную активность. Сопоставление данных по воздействию H_2S , CO и NO на сердечно-сосудистую систему свидетельствует о существовании между ними отчетливых молекулярных взаимодействий; каждый из них может ингибировать или, напротив, потенцировать уровень и активность другого [16, 40]. Детализация этих взаимодействий позволит лучше понять эффективность терапевтического использования газообразных модуляторов и сигнальных молекул, а также оценить возможность возникновения негативных последствий и степень их выраженности при индивидуальном и комбинированном применении. Эндогенная продукция газотрансмиттеров может играть ключевую роль не только для эукариотических организмов, но для бактерий, их выживаемости и метаболизму в различных условиях среды, в том числе, в защите бактерий от летальных эффектов антибиотиков, в регуляции их взаимоотношений с организмом хозяина. Сигнальные функции разбираемых газовых молекул микробного происхождения играют важную роль на протяжении всего кишечного тракта [16]. У бактерий газовые молекулы участвуют в качестве промежуточных продуктов в процессах денитрификации (например, NO), в бескислородном сульфатном дыхании (H_2S), в качестве нетрадиционного источника углерода и энергии (CO) или строительного материала для образования других соединений (нитратов, нитритов – NO, сульфатов, серу-содержащих аминокислот, белков – H_2S , ацетата, метана, сероводорода – H_2). Газы, образующиеся эндотелиальными клетками и/или кишечными бактериями, следует оценивать не по отдельности, а совокупно, как группу совместно работающих молекул, универсальных регуляторов многих функций и процессов у здоровых и больных людей [2, 5, 16, 27, 59]. Несмотря на выраженную общность эффектов, механизмы и мишени приложения газовых сигнальных молекул различаются [4, 16]. Так, CO способен ингибировать процессы транс-сульфидрирования и активность NOS-ферментов, ответственных за образование NO. H_2S регулирует не только синтез NO, но и облегчает проникновение этого газа в ткани сосудов. NO-1 и NOS нуждаются в качестве ко-фактора НАДН. NO и H_2S конкурируют за цистеин в процессах нитрозилирования или сульфидрирования. Оба эти газотрансмиттера требуются для реализации определенных физиологических функций. NO модифицирует сульфидрильные группы, а H_2S восстанавливает дисульфидные связи. В то же

время они, различаясь по стабильности, оказывают свои эффекты либо в месте образования или их действие может распространяться на ткани и органы, отдаленные от места их синтеза на расстояния, превышающие в несколько раз размеры клеток (например, NO и CO) [16, 19, 59]. Выявленная на различных животных моделях эффективность и безопасность низких концентраций некоторых газовых молекул индуцировало некоторых исследователей к проведению клинических испытаний по их терапевтическому применению при различных экстремальных и патологических состояниях человека [17]. Модуляция газ-генерирующих ферментов в настоящее время рассматривается как новый подход в стратегии профилактики и лечения тех или иных заболеваний. Некоторые из обсуждаемых газообразных молекул уже нашли терапевтическое применение, в том числе при

заболеваниях сердечно-сосудистой системы [5, 16, 17, 43, 59]. Манипулирование составом микробиоты кишечника специально подобранными антибиотиками, пробиотиками, пребиотиками и метабиотиками может открыть новые перспективы для восстановления и поддержания общего пула газовых молекул у лиц с сердечно-сосудистыми и иными заболеваниями, связанными с нарушениями гомеостаза низкомолекулярных соединений микробного происхождения [7, 9, 10]. Не вызывает сомнения, что дальнейшие исследования молекулярных механизмов действия и клеточных мишеней газотрансмиттеров пищевого, микробного и эндогенного происхождения резко увеличат научное и прикладное внимание специалистов различного профиля к этим лишь недавно установленным универсальным сигнальным регуляторам биологических процессов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Althaus M. (2012). Gasotransmitters: novel regulators of epithelial Na⁺ transport? *Front. Physiol.* 3:83. doi:10.3389/fphys.2012.00083
- Althaus M, Clauss WG. Gasotransmitters: novel regulators of ion channels and transporters. *Front Physiol.* 2013; 4: 27. doi:10.3389/fphys.2013.00027
- Hezel MP, Weitzberg E. The oral microbiome and nitric oxide homeostasis. *Oral Dis* 2015; 21(1): 7-16. doi:10.1111/odi.12157
- Ситдикова ГФ, Зефилов АЛ. Сероводород: от канализации Парижа к сигнальной молекуле. *Природа* 2010; №9: 29–37
- Tinajero-Trejo M, Jesse HE, Poole RK. Gasotransmitters, poisons, and antimicrobials: it's a gas, gas, gas! *F1000Prime Report* 2013.5:28. doi:10.12703/P5-28
- Kim-Shapiro DB, Gladwin MT. Mechanisms of nitrite bioactivation. *Nitric Oxide* 2014. doi:10.1016/j.niox.2013.11.002
- Шендеров БА. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. *Метаморфозы* 2014; №5: 72–80
- Shenderov BA. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *Anaerobe* 2011; 17: 490–495
- Belizario JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 1050. doi:10.3389/fmicb.2015.01050
- Scott KP, Antoine J-M, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26; 25877-<http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.25877>
- Takahashi N., Kozai D., Mori Y. TRP channels: sensors and transducers of gasotransmitter signals. *Front. Physiol.* 2012; 3:324. doi:10.3389/fphys.2012.00324
- Njie-Mbye Y. F., Opere C. A., Chitnis M., Ohia S. E. Hydrogen sulfide: role in ion channel and transporter modulation in the eye. *Front. Physiol.* 2012; 3:295. doi:10.3389/fphys.2012.00295
- Wall S. B., Oh J.-Y., Diers A. R., Landar A. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling. *Front. Physiol.* 2012; 3:369. doi:10.3389/fphys.2012.00369
- Sobko T. Influence of the microflora on gastrointestinal nitric oxide generation. *Studies in newborn infants and germ-free animals.* -Stockholm. Karolinska Institutet. Layout Ringvor Hagglof, 2006. – 50 pages
- Lundberg JO, Weitzberg E. Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract. *Gut* 2013; 62(4): 619-629
- Farrugia G, Szurszewski JH. Carbon monoxide, hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 303-313. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.041
- Bueno M, Wang J, Mora AL, Gladwin MT. Nitrite signaling in pulmonary hypertension: mechanisms of bioactivation, signaling and therapeutics. *Antioxidants & Redox Signaling* 2013; 18 (14): 1797–1809
- Omar SA, Webb AJ. Nitrite reduction and cardiovascular protection. *J Mol Cell Cardiol* 2014. pii: S0022-2828 (14)00032-7. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.012
- Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. М; ГЭОТАР-МЕД.- 2001.- 88 с.
- Макаров СВ. Нитрит и нитрат-новый взгляд на малые молекулы. *Природа* 2010; №7: 34-37
- Larsen FJ, Schiffer TA, Borniquel S, Sahlin K, Ekblom B, Lundberg JO, Weitzberg E. Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans. *Cell Metabolism* 2011; 13: 149–159
- Hyde ER, Luk B, Cron S, Kusic L, McCue T, Bauch T, Kaplan H, Tribble G, Perosino JF, Bryan NS. Characterization of the rat oral microbiome and the effects of dietary nitrate. *Free Radic Biol Med* 2014; 77: 249-257. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.017
- Midtvedt T. Defense mechanisms of the innate system: NO as gastrointestinal eco-regulator // In: Defense mechanisms of the innate system: influence of microbes (eds. T. Midtvedt, J. Bienenstock, P.Heidt, V. Rusch, D. van der Waaij). Old Herborn University Seminar.-2006.-No. 19, 113-116
- Aleshkin VA, Voropaeva EA, Shenderov BA. Vaginal microbiota in healthy women and patients with bacterial vaginosis and nonspecific vaginitis. *Microb Ecol Health Dis* 2006; 18: 71–74
- Bowman LAH, McLean S, Poole RK, Fukuto J. 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
- Tota B, Quintieri AM, Angelone T. The emerging role of nitrite as an endogenous modulator and therapeutic agent of cardiovascular function. *Curr Med Chem* 2010; 17 (18): 1915–1925
- Sindler AL, DeVan AE, Fleenor BS, Seals DR. Inorganic nitrite supplementation for healthy arterial aging. *J Appl Physiol* 2014; 116(5): 463-477. doi:10.1152/jappphysiol.01100.2013
- Wang YL, Ruby EG. The roles of NO in microbial symbioses. *Cell Microbiol.* 2011; 13: 518–526
- Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta P. Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: An updated review. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50 (10): 3646–3665
- Gadalla MM, Snyder SH. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter. *J Neurochem.* 2010; 113: 14–26
- Boczkowski J, Poderoso JJ, Motterlini R. CO-metal interaction: vital signaling from a lethal gas. *Trends Biochem Sci.* 2006; 31: 614–621
- Berne JP, Lauzier B, Rochette L, Vergely C. Carbon Monoxide Protects Against Ischemia-reperfusion Injury in Vitro via Antioxidant Properties. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29: 475–84
- King GM, Weber CF. Distribution, diversity and ecology of aerobic CO-oxidizing bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 107–118
- Clark RW, Lanz ND, Lee AJ, Kerby RL, Roberts GP, Burstyn JN. Unexpected NO-dependent DNA binding by the CooA homolog from *Carboxydotherrnus hydrogenofomans*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 891–896
- Zeynalov E, Dore S. Low doses of carbon monoxide protect against experimental focal brain ischemia. *Neurotox Res* 2009; 15: 133–137
- Smith H, Mann BE, Motterlini R, Poole RK. The carbon monoxide-releasing molecule, CORM-3 (Ru(CO)3Cl(Glycinate)), targets respiration and oxidases in *Campylobacter jejuni*, generating hydrogen peroxide. *IUBMB Life.* 2011; 63: 363–371
- Wegiel B, Hanto DW, Otterbein LE. The social network of carbon monoxide in medicine. *Trends in molecular medicine.* 2013; 19 (1): 3–11
- Tinajero-Trejo M, Denby KJ, Sedelnikova SE, Hassoubah SA, Mann BE, Poole RK. Carbon Monoxide-releasing Molecule-3 (CORM-3; RU(CO)3Cl(Glycinate)) as a tool to study the concerted effects of carbon Monoxide and nitric oxide on bacterial flavohemoglobin Hmp APPLICATIONS AND PITFALLS. *J Biol Chem.* 2014; 289: 29471–29482
- Peers C. Modulation of ion channels and transporters by carbon monoxide: causes for concern? *Front. Physiol.* 2012; 3:477. doi:10.3389/fphys.2012.00477
- Polhemus DJ, Lefer DJ. Emergence of hydrogen sulfide as an endogenous gaseous signaling molecule in cardiovascular disease. *Circ Res* 2014; 114(4): 730-737. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300505

41. Carbonero F, Benefiel AC, Alizadeh-Ghamsari AH, Gaskins HR. Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease. *Front Physiol.* 2012; 3. doi: 10.3389/fphys.2012.00448C
42. Olas B. Hydrogen sulfide in signaling pathways. *Clinica Chimica Acta* 2015; 439: 212-218. doi:10.1016/j.cca.2014.10.037
43. Shatalin K, Shatalina E, Mironov A, Nudler E. H₂S: A universal defense against antibiotics in bacteria. *Science.* 2011; 334: 986–990
44. Bannenberg GL, Vieira HL. Therapeutic applications of the gaseous mediators carbon monoxide and hydrogen sulfide. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19: 663–682
45. Wallace JL, Blackler RW, Chan NV, Da Silva GJ, Elsheikh W, Flannigan KL, Gamanier I, Manko A, Wang L, Motta JP, Buret AG. Anti-Inflammatory and Cytoprotective Actions of Hydrogen Sulfide: Translation to Therapeutics. *Antioxid Redox Signal* 2014 April 15 PMID: 24635322
46. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol. Rev.* 2012; 92 (2), 791–896. doi: 10.1152/physrev.00017.2011
47. Kimura H. (2012). Metabolic turnover of hydrogen sulfide. *Front. Physiol.* 3:101. doi:10.3389/fphys.2012.00101
48. Liu YH, Yan CD, Bian JS. Hydrogen Sulfide: A Novel Signaling Molecule in the Vascular System. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 58: 560–569
49. Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, Ruckenstein C, Lee BC, Brace L, Longchamp A, Trevino-Villarreal JH, Mejia P, Ozaki K, Gladyshev VN, Madeo F, Michell JR. Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits. *Cell* 2015; 160 (1–2): 132–144
50. Rana SV, Malik A. Breath tests and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (24): 7587–7601
51. Nakamura N, Lin HC, McSweeney CS, Mackle RI, Gaskins HR. Mechanisms of Microbial Hydrogen Disposal in the human Colon and Implications for Health and Disease. *Ann Rev Food Science Technol* 2010; 1: 363-395
52. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20 (1): 31–40
53. Sahakian AB, Jee S-R, Pimentel M. Methane and the Gastrointestinal Tract. *Dig Dis Sci* 2009. doi: 10.1007/s10620-009-1012-0
53. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13 (6): 673–674
55. Ishibashi T, Sato B, Rikitake M, Seo T, Kurokawa R, Hara Y, Naritomi Y, Hara H, Nagao T. Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces oxidative stress and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an open-label pilot study. *Medical Gas Research* 2012; 2: 27. <http://www.medicalgasresearch.com/content/2/1/27>
56. Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthne N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome – an open label pilot study. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 140–149. doi: 10.3164/jcbn.09–100
57. Shen M, He J, Cai J, Sun Q, Sun X, Huo Z. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning. *Med Hypotheses* 2010; 75 (2): 235–237
58. Shimouchi A, Nose K, Yamaguchi M, Ishiguro H, Kondo T. Breath hydrogen produced by ingestion of commercial hydrogen water and milk. *Biomarker Insights* 2009; 4: 27–32
59. Szabo C. Gaseotransmitters: New Frontiers for Translational Science. *Sci Transl Med.* 2010; 2(59): 59ps54. doi: 10.1126/scitranslmed.3000721

REFERENCES:

1. Althaus M. (2012). Gasotransmitters: novel regulators of epithelial Na⁺ transport? *Front. Physio.* 3:83. doi:10.3389/fphys.2012.00083
2. Althaus M, Clausen WG. Gasotransmitters: novel regulators of ion channels and transporters. *Front Physiol.* 2013; 4: 27. doi:10.3389/fphys.2013.00027
3. Hezel MP, Weitzberg E. The oral microbiome and nitric oxide homeostasis. *Oral Dis* 2015; 21(1): 7–16. doi:10.1111/odi.12157
4. Sitdikova GF, Zefirov AL. Hydrogen sulfide: from Paris sewage system to signal molecule. *Nature (Russian)* 2010; №9: 29-37
5. Tinajero-Trejo M, Jesse HE, Poole RK. Gasotransmitters, poisons, and antimicrobials: it's a gas, gas, gas! *F1000Prime Report* 2013.5:28. doi:10.12703/P.5–28
6. Kim-Shapiro DB, Gladwin MT. Mechanisms of nitrite bioactivation. *Nitric Oxide* 2014. doi:10.1016/j.niox.2013.11.002
7. Shenderov BA. [Human Microbial Ecology and its Role in the Health]. *Metamorphoza* 2014; №5: 72–80
8. Shenderov BA. Probiotic (symbiotic) bacterial languages. *Anaerobe* 2011; 17: 490–495
9. Belizario JE, Napolitano M. Human microbiomes and their roles in dysbiosis, common diseases, and novel therapeutic approaches. *Front. Microbiol.* 2015; 6: 1050. doi:10.3389/fmicb.2015.01050
10. Scott KP, Antoine J-M, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 25877-<http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.25877>
11. Takahashi N., Kozai D., Mori Y. TRP channels: sensors and transducers of gasotransmitter signals. *Front. Physio.* 2012; 3:324. doi:10.3389/fphys.2012.00324
12. Njie-Mbye Y. F., Opere C. A., Chitini M., Ohia S. E. Hydrogen sulfide: role in ion channel and transporter modulation in the eye. *Front. Physio.* 2012; 3:295. doi:10.3389/fphys.2012.00295
13. Wall S. B., Oh J.-Y., Diers A. R., Landar A. Oxidative modification of proteins: an emerging mechanism of cell signaling. *Front. Physio.* 2012; 3:369. doi:10.3389/fphys.2012.00369
14. Sobko T. Influence of the microflora on gastrointestinal nitric oxide generation. *Studies in newborn infants and germ-free animals.* -Stockholm. Karolinska Institutet. Layout Ringvor Hagglof, 2006. – 50 pages
15. Lundberg JO, Weitzberg E. Biology of nitrogen oxides in the gastrointestinal tract. *Gut* 2013; 62(4): 619-629
16. Farrugia G, Szurszewski JH. Carbon monoxide, hydrogen sulfide, and nitric oxide as signaling molecules in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 2014; 147(2): 303-313. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.041
17. Bueno M, Wang J, Mora AL, Gladwin MT. Nitrite signaling in pulmonary hypertension: mechanisms of bioactivation, signaling and therapeutics. *Antioxidants & Redox Signaling* 2013; 18 (14): 1797–1809
18. Omar SA, Webb AJ. Nitrite reduction and cardiovascular protection. *J Mol Cell Cardiol* 2014. pii: S0022-2828 (14)00032-7. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.01.012
19. Ivashkin VT, Drapkina OM. [Clinical importance of nitric oxide and heat shock proteins]. *M. GEOTAR-MED-* 2001. - 88 pages
20. Makarov CV. [Nitrite and Nitrate – novel view on small molecules]. *Nature (Russian)* 2010; №7: 34-37
21. Larsen FJ, Schiffer TA, Borniquel S, Sahlin K, Ekblom B, Lundberg JO, Weitzberg E. Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans. *Cell Metabolism* 2011; 13: 149–159
22. Hyde ER, Luk B, Cron S, Kusic L, McCue T, Bauch T, Kaplan H, Tribble G, Perosino JF, Bryan NS. Characterization of the rat oral microbiome and the effects of dietary nitrate. *Free Radic Biol Med* 2014; 77: 249-257. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2014.09.017
23. Midtvedt T. Defense mechanisms of the innate system: NO as gastrointestinal eco-regulator // In: *Defense mechanisms of the innate system: influence of microbes* (eds. T. Midtvedt, J. Bienenstock, P.Heidt, V. Rusch, D. van der Waaij). Old Herborn University Seminar. -2006. -No.19, 113-116
24. Aleshkin VA, Voropaeva EA, Shenderov BA. Vaginal microbiota in healthy women and patients with bacterial vaginosis and nonspecific vaginitis. *Microb Ecol Health Dis* 2006; 18: 71–74
25. Bowman LAH, McLean S, Poole RK, Fukuto J. 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
26. Tota B, Quintieri AM, Angelone T. The emerging role of nitrite as an endogenous modulator and therapeutic agent of cardiovascular function. *Curr Med Chem* 2010; 17 (18): 1915–1925
27. Sindler AL, DeVan AE, Fleener BS, Seals DR. Inorganic nitrite supplementation for healthy arterial aging. *J Appl Physiol* 2014; 116(5): 463-477. doi:10.1152/jappphysiol.01100.2013
28. Wang YL, Ruby EG. The roles of NO in microbial symbioses. *Cell Microbiol.* 2011; 13: 518–526
29. Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta P. Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: An updated review. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50(10): 3646-3665
30. Gadalla MM, Snyder SH. Hydrogen sulfide as a gasotransmitter. *J Neurochem.* 2010; 113: 14–26
31. Boczkowski J, Poderoso JH, Motterlini R. CO-metal interaction: vital signaling from a lethal gas. *Trends Biochem Sci.* 2006; 31: 614–621
32. Berne JP, Lauzier B, Rochette L, Vergely C. Carbon Monoxide Protects Against Ischemia-reperfusion Injury in Vitro via Antioxidant Properties. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29: 475–84
33. King GM, Weber CF. Distribution, diversity and ecology of aerobic CO-oxidizing bacteria. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5: 107–118
34. Clark RW, Lanz ND, Lee AJ, Kerby RL, Roberts GP, Burstin JN. Unexpected NO-dependent DNA binding by the CooA homolog from *Carboxydotherrmus hydrogenofornans*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 891–896
35. Zeynalov E, Dore S. Low doses of carbon monoxide protect against experimental focal brain ischemia. *Neurotox Res* 2009; 15: 133–137

36. Smith H, Mann BE, Motterlini R, Poole RK. The carbon monoxide-releasing molecule, CORM-3 (Ru(CO)₃Cl(Glycinate)), targets respiration and oxidases in *Campylobacter jejuni*, generating hydrogen peroxide. *IUBMB Life*. 2011; 63: 363–371
37. Wegiel B, Hanto DW, Otterbein LE. The social network of carbon monoxide in medicine. *Trends in molecular medicine*. 2013; 19(1): 3–11
38. Tinajero-Trejo M, Denby KJ, Sedelnikova SE, Hassoubah SA, Mann BE, Poole RK. Carbon Monoxide-releasing Molecule-3 (CORM-3; Ru(CO)₃Cl(Glycinate)) as a tool to study the concerted effects of carbon Monoxide and nitric oxide on bacterial flavohemoglobin Hmp APPLICATIONS AND PITFALLS. *J Biol Chem*. 2014; 289: 29471–29482
39. Peers C. Modulation of ion channels and transporters by carbon monoxide: causes for concern? *Front. Physiol*. 2012; 3:477. doi: 10.3389/fphys.2012.00477
40. Polhemus DJ, Lefler DJ. Emergence of hydrogen sulfide as an endogenous gaseous signaling molecule in cardiovascular disease. *Circ Res* 2014; 114 (4): 730–737. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.300505
41. Carbonero F, Benefiel AC, Alizadeh-Ghamsari AH, Gaskins HR. Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease. *Front Physiol*. 2012; 3. doi: 10.3389/fphys.2012.00448C
42. Olas B. Hydrogen sulfide in signaling pathways. *Clinica Chimica Acta* 2015; 439: 212–218. doi: 10.1016/j.cca.2014.10.037
43. Shatalin K, Shatalina E, Mironov A, Nudler E. H₂S: A universal defense against antibiotics in bacteria. *Science*. 2011; 334: 986–990
44. Bannenberg GL, Vieira HL. Therapeutic applications of the gaseous mediators carbon monoxide and hydrogen sulfide. *Expert Opin Ther Pat* 2009; 19: 663–682
45. Wallace JL, Blackler FW, Chan NV, Da Silva GJ, Elsheikh W, Flannigan KL, Gamanier I, Manko A, Wang L, Motta JP, Buret AG. Anti-Inflammatory and Cytoprotective Actions of Hydrogen Sulfide: Translation to Therapeutics. *Antioxid Redox Signal* 2014 April 15 PMID: 24635322
46. Wang R. Physiological implications of hydrogen sulfide: a whiff exploration that blossomed. *Physiol. Rev*. 2012; 92 (2) , 791–896 doi: 10.1152/physrev.00017.2011
47. Kimura H. (2012). Metabolic turnover of hydrogen sulfide. *Front. Physio*. 3:101 doi:10.3389/fphys.2012.00101
48. Liu YH, Yan CD, Bian JS. Hydrogen Sulfide: A Novel Signaling Molecule in the Vascular System. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 58: 560–569
49. Hine C, Harputlugil E, Zhang Y, Ruckstuhl C, Lee BC, Brace L, Longchamp A, Trevino-Villarreal JH, Mejia P, Ozaki K, Gladyshev VN, Madeo F, Michell JR. Endogenous hydrogen sulfide production is essential for dietary restriction benefits. *Cell* 2015; 160 (1–2): 132–144
50. Rana SV, Malik A. Breath tests and irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (24): 7587–7601
51. Nakamura N, Lin HC, McSweeney CS, Mackle RI, Gaskins HR. Mechanisms of Microbial Hydrogen Disposal in the human Colon and Implications for Health and Disease. *Ann Rev Food Science Technol* 2010; 1: 363–395
52. Triantafyllou K, Chang C, Pimentel M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20 (1): 31–40
53. Sahakian AB, Jee S-R, Pimentel M. Methane and the Gastrointestinal Tract. *Dig Dis Sci* 2009. doi: 10.1007/s10620-009-1012-0
53. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13 (6): 673–674
55. Ishibashi T, Sato B, Rikitake M, Seo T, Kurokawa R, Hara Y, Naritomi Y, Hara H, Nagao T. Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces oxidative stress and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an open-label pilot study. *Medical Gas Research* 2012; 2: 27. <http://www.medicalgasresearch.com/content/2/1/27>
56. Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome - an open label pilot study. *J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 140–149. doi: 10.3164/jcfn.09–100
57. Shen M, He J, Cai J, Sun Q, Sun X, Huo Z. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning. *Med Hypotheses* 2010; 75 (2): 235–237
58. Shimouchi A, Nose K, Yamaguchi M, Ishiguro H, Kondo T. Breath hydrogen produced by ingestion of commercial hydrogen water and milk. *Biomarker Insights* 2009; 4: 27–32
59. Szabo C. Gaseotransmitters: New Frontiers for Translational Science. *Sci Transl Med*. 2010; 2(59): 59ps54. doi: 10.1126/scitranslmed.3000721

РЕЗЮМЕ

Исследования газообразных продуктов (NO, CO, H₂S, H₂), образуемых эндотелиальными клетками различных тканей млекопитающих и/или кишечными бактериями, выявило участие этих древнейших биологически активных и сигнальных молекул в различных фундаментальных физиологических и патофизиологических процессах организма хозяина. Многие из этих газов являются плеiotропными медиаторами, имеющими свои мишени в различных тканях и органах, прежде всего, в сердечно-сосудистой системе. Ковалентно присоединяясь к простетическим металлосодеждающим комплексам рецепторных белков или нековалентно связываясь с регуляторными субъединицами белков, эти газы регулируют взаимоотношения клеток с окружающей средой, электролитный гомеостаз и электрохимическую внутри- и межклеточную коммуникацию, что нередко проявляется в расслаблении гладкой мускулатуры и цитопротекторными эффектами. Внедрение в медицинскую практику простых и надежных приемов их внутриклеточной количественной детекции, безопасных химических и микробных доноров этих газовых сигнальных молекул, а также селективных ингибиторов ферментов, участвующих в их эндогенном и микробном синтезе, позволит шире использовать лечебно-профилактический потенциал газовых модуляторов в восстановительной медицине и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний. Регуляция состава кишечной микробиоты специально подобранными микробиологическими средствами также открывает новые возможности для восстановления и поддержания гомеостаза газовых транзиттеров.

Ключевые слова: газовые медиаторы, оксид азота, оксид углерода, сероводород, водород, ионные каналы, транспортеры, кишечные газы, терапевтический потенциал газов, сердечно-сосудистая система.

ABSTRACT

Studies of endothelium and microbial cell derived gaseous products (NO, CO, H₂S, H₂) formed in mammalian organisms have shown their participation in the various fundamental physiological and pathophysiological reactions and conditions of the host. Many of these gaseous molecules are pleiotropic mediators having different effects in many tissues and organs, especially in the cardiovascular system. Current data have determined that molecular cross talk occurs between NO, CO, H₂S and other intestinal gases. The introduction in medical practice simple, reliable methods for detection as well as quantity measurement of synthesis of gaseous mediators and transmitters in the cells and tissues, selective inhibitors of enzymes that participate in their endogenous synthesis, safe chemical and microbial donors of mentioned specific and pleiotropic gaseous mediators permits to introduce them as novel therapeutics for number of important indications in restorative medicine and rehabilitation. Targeting the intestinal microbiota might offer novel perspective for restoration of gasotransmitters homeostasis.

Keywords: gas mediators, nitrogen oxide, carbon monoxide, hydrogen sulfide, hydrogen, ion channels, transporters, intestinal gases, gas therapeutic potential, cardiovascular system.

Контакты:

Шендеров Борис Аркадьевич. E-mail: shenderof@yandex.ru