

DOI: 10.32999/ksu2524-0838/2020-28-1

УДК 576.32:544.27

Бесчасний С.П., Гасюк О.М.

РОЛЬ ГАЗОТРАНСМІТТЕРІВ У РЕАЛІЗАЦІЇ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ

Херсонський державний університет, м. Херсон, Україна,
e-mail: beschasnyis@gmail.com

В огляді проаналізовано відомості стосовно участі молекул нітроген оксиду, дигідроген сульфїду та монооксиду карбону в процесах активації імунної системи, запальних та протизапальних реакціях. Нітроген оксид продукується клітинами імунної системи (NK-клітинами, мастоцитами, дендритними клітинами, фагоцитуючими клітинами) та клітинами, які відіграють важливу роль у реалізації імунної відповіді (епітеліоцити, ендотеліоцити, фібробласти, гладенькі м'язи судин, кератиноцити, хондроцити, гепатоцити). Фермент, який відповідає за утворення цього газотрансміттеру, це NO-синтаза яка має щонайменше три ізоформи. Експресія ізоформ регулюється продукцією цитокінів, мікробними стимулами, наявністю субстрату – аргініну. Нітроген оксид відіграє значну роль у процесі селекції та розвитку Т-клітин, пригнічує адгезію тромбоцитів та лейкоцитів до ендотелію, порушує процес діapedезу моноцитів і гранулоцитів. У випадку аутоімунних процесів, нітроген оксид захищає організм від імунопатологічних впливів.

Гідроген сульфїд має протизапальні ефекти через пригнічення протизапальних цитокінів, циклооксигенази-2, простагландину E2. Обробка клітин донорами гідроген сульфїду пригнічує експресію ox-LDL-лектиноподібних рецепторів. Окрім цього, ендогенний та екзогенний гідроген сульфїд зменшує утворення атерогенних пінистих клітин. Застосування екзогенного гідроген сульфїду знижує активацію NFκB у макрофагах за допомогою гемоксигеназа-1 – залежного механізму. Незважаючи на те, що переважна більшість досліджень вказує на протизапальні ефекти, має місце збільшення рівня фактору некрозу пухлин-альфа. Актуальним є пошук донорів гідроген сульфїду з метою застосування їх як протизапальних засобів.

Монооксид карбону in vivo утворюється ендогенно в результаті розщеплення гем-вмісних білків. Цей процес каталізується ферментом гемоксигеназою. Безсумнівним є те, що монооксид карбону за низької концентрації може впливати на клітинні сигнальні шляхи трансдукції, які призводять до модифікації клітинних функцій, формування адаптивних змін. Біологічні властивості низьких концентрацій монооксиду карбону варіюються від регуляції тону судин, біогенезу мітохондрій, модуляції запалення, апоптозу до клітинної проліферації. Для контролю кількості вивільненого монооксиду карбону використовують нові сполуки – донори, які вже проявили свої протизапальні властивості. Гемоксигеназа-1 є ферментом, залученим до реалізації протизапальних функцій цього газотрансміттера.

Ключові слова: газотрансміттери, нітроген оксид, гідроген сульфїд, монооксид карбону, імунні реакції.

Beschasnyi S., Hasiuk O.

THE ROLE OF GAS TRANSMITTERS IN IMPLEMENTATION OF IMMUNE REACTIONS

The review analyzes the literature data on the participation of molecules of nitrogen oxide, dihydrogen sulfide and carbon monoxide in the processes of activation of the immune system, inflammatory and anti-inflammatory reactions. Nitrogen oxide is produced by immune system cells (NK cells, mast cells, dendritic cells, phagocytic cells) and cells that play an important role in the implementation of the immune response (epitheliocytes, endothelial cells, fibroblasts, vascular smooth muscle cells, kecytocytes, kecirates, kecytes, keratocytes, keratocytes, keratocytes, kecytes, keratocytes, keratocytes, kecytes, keratocytes, keratocytes, kecytes, kecytes, keratocytes, keratocytes, keratocytes, keratocytes, vasculature, keratocytes. The enzyme responsible for the formation of this gas transmitter is NO synthase and has at least three isoforms. The expression of isoforms is regulated by the production of cytokines, microbial stimuli, the presence of a substrate - arginine. Nitrogen oxide plays a significant role in the selection and development of T cells in the thymus, inhibits the adhesion of platelets and leukocytes to the endothelium, disrupts the process of diapedesis of monocytes and granulocytes. In the case of autoimmune processes, nitrogen oxide protects the body from immunopathological influences.

Hydrogen sulfide has anti-inflammatory effects due to inhibition of anti-inflammatory cytokines, expression of cyclooxygenase-2, prostaglandin E2. Treatment of cells with hydrogen sulfide donors inhibits the expression of ox-LDL-lectin-like receptors. In addition, endogenous and exogenous hydrogen sulfide reduces the formation of atherogenic foam cells. The use of exogenous hydrogen sulfide inhibits the activation of NFκB by a hemoxygenase-1-dependent mechanism in macrophages. Although the vast majority of studies indicate anti-inflammatory effects, there is an increase in the level of tumor necrosis factor-alpha. It is important to find donors of hydrogen sulfide in order to use them as anti-inflammatory drugs.

Carbon monoxide in living organisms is formed endogenously as a result of the cleavage of heme-containing proteins. This process is catalyzed by the enzyme hemoxygenase. There is no doubt that carbon monoxide at low concentrations can affect cellular signaling pathways of transduction, which lead to modification of cellular functions, the formation of adaptive changes. The biological properties of low concentrations of carbon monoxide vary from the regulation of vascular tone, mitochondrial biogenesis, modulation of inflammation, apoptosis and cell proliferation. To control the amount of carbon monoxide released, new donor compounds are used that have already shown their anti-inflammatory properties. Hemoxygenase-1 is an enzyme involved in the implementation of anti-inflammatory functions of this gas transmitter.

Key words: *gas transmitters, nitrogen oxide, hydrogen sulfide, carbon monoxide, immune reactions.*

Нітроген оксид (NO). Достеменно відомо, що NO продукується клітинами імунної системи – НК-клітинами, мастоцитами, дендритними клітинами, фагоцитуючими клітинами (моноцити, макрофаги, мікроглія, клітини Купфера, еозинофіли і нейтрофіли) та клітинами, які відіграють важливу роль у реалізації імунної відповіді (наприклад, епітеліоцити, ендотеліоцити, фібробласти, гладенькі м'язи судин, кератиноцити, хондроцити, гепатоцити, Шванівські клітини) [10].

Активність індукцибельної NO-синтази (iNOS) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS) була виявлена у натуральних кілерних клітинах (НК-клітинах), макрофагах,

дендритних клітинах, лініях злоякісних клітин Т- або В-клітинного походження. Відомо, що експресія iNOS регулюється продукцією цитокінів та обумовлена головним чином синтезом та стабільністю iNOS mRNA [16, 60, 88].

В той же час, нейрональна NO-синтаза (nNOS) та eNOS у клітині перебувають у вигляді попередньо експресованих пептидів, процес активації яких запускається підвищенням внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} та зв'язуванням кальмодуліну у відповідь на вплив нейротрансмітерів або вазоактивних сполук [101].

Окрім цього існують додаткові механізми регуляції активності усіх трьох ізоформ, які реалізуються під час імунних реакцій. Дослідження макрофагів мишей, клітинних ліній гепатоцитів та епітеліальних клітин людини показало, що активація промотора гена iNOS є важливою складовою її регуляції цитокінами. До транскрипційних факторів, які беруть участь у регуляції, відносять NF- κ B, AP-1, перетворювач сигналу та активатор транскрипції (STAT)-1 α , інтерфероновий регуляторний фактор-1 (IRF-1), ядерний фактор інтерлейкіну-6 (NF-IL-6) та HMGA1 (з англ. *high mobility group AT-hook 1*) [27, 33, 48, 59, 82].

В залежності від цитокінового оточення або мікробних стимулів та типів клітин, відбувається активація висхідних сигнальних шляхів, які посилюють (наприклад, янускінази Jak1, Jak2 і tyk2; Raf-1 протеїнкіназа; мітоген-активуюча протеїнкіназа p38, Erk1/2 та JNK; протеїнкіназа C; протеїнфосфатаза 1 та 2A) або пригнічують (фосфатидилінозитол-3-кіназа, протеїн-тирозин-фосфатаза) експресію iNOS [10, 18, 19, 44, 50]. NO сам по собі обумовлює транскрипцію iNOS. Низька концентрація NO активує NF- κ B та стимулює iNOS (т. зв. позитивний зворотній зв'язок). Висока концентрація обумовлює зворотній ефект, який попереджає гіперпродукцію NO [26, 107]. nNOS та eNOS також транскрипційно регулюються цитокінами та іншими розчинними медіаторами, проте менш потужно у порівнянні з iNOS [26].

Посилена деградація iNOS є одним із декількох механізмів, за допомогою якого трансформуючий фактор росту β (TGF- β) пригнічує продукцію NO в макрофагах. Він був одним із перших відкритих механізмів посттрансляційної регуляції iNOS [60]. Як iNOS, так і nNOS контролюються деградацією білку за участю протеасомного шляху [31, 73, 76]. Додавання інгібітора протеасом лактацистину після індукції гена iNOS ліпополісахаридом (LPS) різко збільшує кількість стійкого ферменту iNOS у макрофагах [60].

Усі три ізоформи NOS активні тільки у вигляді гомодимерів. Для димеризації необхідним є зв'язування кальмодуліну та гемму. Стабілізація димерів nNOS та iNOS відбувається шляхом зв'язування тетрагідроптерину (BH₄), який є одним з кофакторів усіх NOS та субстрату L-аргініну, доступність якого регулюється цитокінами [101].

Процес димеризації (відповідно, активність ізоформ NOS) може блокуватися білковим інгібітором nNOS (PIN/DLC1/LC8), продуктом макрофагів NAP110 (*NOS-associated protein 110 kDa*), каліріном (захищає нервову тканину під час запальних процесів). Цікавим є те, що NAP110 гомологічний до білка пухлинних клітин, які також пригнічують iNOS [85, 106].

Ізоформа eNOS, яка локалізована у мембрані апарату Гольджі та везикулах ендотеліоцитів, взаємодіє із декількома білками, які регулюють її активність шляхом позитивних або негативних алостеричних ефектів (наприклад, білок теплового шоку 90 та динамін-2). Декілька продуктів активних макрофагів (окиснені та гіпохлорит-модифіковані ліпопротеїди низької щільності) спричиняють зменшення експресії eNOS. Ці ліпопротеїди пригнічують продукцію NO у ендотеліальних клітинах шляхом редукції eNOS в плазматичній мембрані [77]. Доведено, що порушення синтезу NO у ендотеліальних клітинах та NO-залежна вазодилатація є визначальним фактором розвитку

атеросклерозу.

Іншим фактором, який визначає активність NOS, є наявність його субстрату – аргініну. Наприклад, продукція NO макрофагами залежить від внутрішньоклітинного вмісту L-аргініну [20]. У більшості клітин поглинання L-аргініну відбувається через рН- та Na⁺-залежну систему, активність якої опосередкована родиною катіонних білків-переносників амінокислот (CAT1, CAT2A, CAT2B та CAT3). Зокрема, в макрофагах CAT1 та CAT2A активуються ліпополісахаридами (LPS) [24, 75].

Рівень позаклітинного аргініну жорстко регулюється аргіназою. Цей фермент також виявлено всередині клітин, де він розщеплює аргінін до сечовини та орнітину й існує у 2-х ізоформах: цитозольна, «печінкова» аргіназа I та «позапечінкова» (мітохондріальна) аргіназа II. У макрофагах та дендритних клітинах TH2 цитокіни IL-4, IL-10, IL-13, фактор TGF-β, LPS, а також дексаметазон і циклічний АМФ спричиняють посилення експресії аргінази I та II [37, 72].

Макрофаги та гладенькі м'язові клітини судин здатні регенерувати аргінін з цитруліну і надалі використовувати його для продукції NO. Аргініно-сукцинат-синтетаза, яка обмежує швидкість циклу «цитрулін-NO», може індукуватися LPS [32]. Подібний шлях існує у ендотеліальних клітинах, у яких є аргінін-регенеруючі ферменти та транспортер аргініну CAT-1 [32].

Цитокіни інтерферон-γ (IFN-γ), фактор некрозу пухлин (TNF), інтерлейкіни IL-1, IL-4 та TGF-β беруть участь у механізмах індукції або супресії гунозинтрифосфат циклогідролази I. Це ключовий кофермент синтезу тетрагідробіоптерину (BH₄), що являє собою інший рівень посттрансляційного регулювання NOS, оскільки BH₄ є необхідним для каталізу NOS [101, 113].

Завдяки своїй здатності спричиняти апоптоз, NO може відігравати значну роль у процесі селекції та розвитку Т-клітин в тимусі. Відомо, що iNOS відсутня в тимоцитах миші, щура та людини [1, 71, 105], проте епітеліальні та дендритні клітини (у кортикострикулярній зоні та мозковій речовині тимуса) експресують iNOS, особливо після контакту з аутоантигенами, алоантигенами або активованими Т-клітинними рецепторами [1, 71, 105].

Оскільки ендогенний NO (як і донори NO) здатен пригнічувати адгезію тромбоцитів та лейкоцитів до ендотелію, то відповідно порушується процес діapedезу моноцитів та гранулоцитів [38]. При цьому залишається не зрозумілим, яким чином продукція NO впливає на процеси адгезії Т- та В-клітин. Відомо, що NO здатен пригнічувати ендотеліальну експресію представників різноманітних родин адгезивних молекул, таких як васкулярна молекула клітинної адгезії 1 (VCAM-1), Е-селектин (CD62E) та Р-селектин (CD62P) [54, 100]. Окрім цього, NO може пригнічувати експресію та функції інтегринів CD11a/CD18 (LFA-1) і нейтрофілів [5, 38, 39]. У лабораторних мишей виявлено, що ролінг та адгезія лейкоцитів в основному контролюється NO, який є продуктом активності eNOS та nNOS, а під час запальних процесів — регулюється iNOS [39, 54]. Хемотаксис лейкоцитів також здійснюється за участі NO декількома механізмами. NO може модулювати продукцію хемокінів (таких як IP-10, білок-хемоатрактант моноцитів, макрофагальний запальний білок-1α та -2), пригнічувати активність хемокінів (IL-8) через пероксинітрид-залежне тирозинове нітрування та функцію внутрішньоклітинних посередників у хемокіновому сигнальному шляху [22].

У випадку аутоімунних процесів, NO спочатку розглядався як пошкоджуюча тканини молекула, що продукується активованими макрофагами [9, 101]. Проте пізніше (на моделях аутоімунного артриту, енцефаломієліту, увеїту та нефриту) було продемонстровано, що iNOS інгібує Th1 клітини, тим самим захищаючи організм від

імунопатологічних впливів [10, 11]. Це було підтверджено на прикладі стрептококової моделі артриту у щурів, де було показано, що eNOS та nNOS опосередковують гостре та хронічне ерозійне запалення суглобів [62]. В той же час, iNOS зменшує запалення [62]. Крім цього, захисні протизапальні функції iNOS були виявлені при T- та B-клітинно-опосередкованій аутоімунній міастенії, карагенан-індукованому плевриті та при TNF-індукованому шоці у мишей [81, 95]. Хоча летальний ефект TNF частково обумовлений продукцією NO, проте активність iNOS пригнічувала розчинну гуанілатциклазу (sGC, яка спричиняє брадикардію, гіпотензію і летальність) тим самим зменшуючи TNF-індукований шок [17].

Нові дослідження показали, що NO (який генерується бактеріальними NOS або нітритредуктазами) допомагає бактеріальним патогенам протистояти антимікробній активності клітин імунної системи, модулюючи імунну відповідь останніх [9].

Гідроген сульфід (H₂S). Резидентні макрофаги та циркулюючі моноцити являють собою важливі клітинні компоненти, які опосередковують запалення. Останнім часом було виявлено протизапальні ефекти H₂S. LPS-стимульовані макрофаги продукують прозапальні цитокіни, такі як TNF-α та інтерлейкін-6 (IL-6), експресія яких пригнічується донором гідроген сульфиду NaHS [40]. Подібний результат було отримано з донорами, які дуже повільно вивільняють H₂S: GYY4137 та FW1256 [40, 56, 115]. Окрім цього, ці сполуки інгібують індуковану LPS експресію циклооксигенази-2 (COX-2) та iNOS, відповідно – простагландину E₂ та продукцію NO [40, 78, 95]. Додатково, NaHS знижує рухливість макрофагів у досліджах *in vitro*. Деякі автори показали, що NaHS пригнічує інтерферон-γ та LPS-індуковану експресію хемокінів CX3CR1 та хемотаксис у напрямку стимуляції CX3CL1 у клітинах лінії RAW-264.7 шляхом регуляції активуючих проліферацію пероксисом γ-рецепторів та NFκB шляху [116]. Стимуляція LPS у макрофагах спричиняє підвищення рівня mRNA цистатіонін-γ-ліази (CSE). В той же час, інгібування CSE додатково підвищує продукцію NO. Це дозволяє припустити, що вивільнений H₂S із CSE чинить протизапальний ефект [78].

Деякі автори показали, що ox-LDL (окисно модифікована форма ліпопротеїнів низької щільності) пригнічує цистатіонін-β-синтазу (CBS). Проте ox-LDL не впливає на рівень CSE або 3-MST в макрофагах, які були отримані з клітинної лінії моноцитів людини (THP-1), з підвищеною експресією TNFα, IL-10, білка MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein 1*) та фактору пригнічення міграції макрофагів [29]. У порівнянні, ox-LDL знижував транскрипцію CSE у клітинах лінії RAW 264.7 за рахунок збільшення експресії ДНК-метилтрансферази та метилювання промоторної області CSE [28]. Обробка донором GYY4137 ефективно пригнічувала індуковану ox-LDL експресію ox-LDL-лектиноподібних рецепторів, iNOS, ICAM, VCAM та хемокінів (CXCL2, CXCR4, CXCL10 і CCL17) [57]. Окрім цього, ендогенний та екзогенний H₂S зменшує утворення атерогенних пінистих клітин у досліджах *in vitro* [34, 118].

Транскрипційний фактор NFκB (*factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), скоріш за все, є основою опосередкованого H₂S протизапального впливу [29, 40, 53, 57, 58, 78, 111, 116]. Відомо, що NaHS пригнічує експресію прозапальних цитокінів шляхом S-сульфгідрації p65 субодиниці NFκB у Cys38. В той же час, мутація Cys38 відмінняє викликаний ox-LDL запальний ефект в макрофагах [29]. Застосування екзогенного H₂S пригнічує активацію NFκB за допомогою гемоксигеназа-1 – залежного механізму у LPS-стимульованих макрофагах [78].

Анексин A1 (який є інгібітором запалення, що регулюється глюкокортикоїдами) також може мати вирішальне значення для протизапального ефекту NaHS [86]. Ефекти NaHS, які спричиняють зниження експресії TNF-α та IL-6, можуть бути опосередковані

через ацетилювання гістонів. Це явище підтверджено на прикладі LPS-стимульованих макрофагів [40, 86]. Дослідження впливу Na₂S на лінію моноцитів U937 виявило пригнічення експресії IL-1β [118].

Незважаючи на те, що переважна більшість досліджень вказує на протизапальні ефекти H₂S, деякі дослідники зазначають протилежне [3, 4, 46, 64]. Наприклад, є повідомлення про те, що використання NaHS обумовило збільшення TNF-α через активацію NFκB шляху [46]. На додачу до сполук-донорів H₂S, протизапальними ефектами володіє діаліл трисульфід (DATS). DATS переважно імітує ефекти NaHS у LPS-стимульованих макрофагів, зокрема, знижену експресію iNOS та COX2, супресію TNF-α і IL-1β, пригнічення активації NFκB [53, 63]. У підсумку можна зазначити, що актуальним залишається питання метаболізму ендogenous H₂S в макрофагах.

Окрім дослідження впливу H₂S на макрофаги, є публікації стосовно взаємодії цього газотрансміттеру із нейтрофільними гранулоцитами. Нейтрофіли є важливими медіаторами гострого запалення, викликаного інфекційними та серцево-судинними захворюваннями. Відомо, що їхня мікробіцидна активність обумовлена ферментом мієлопероксидазою (MPO). Декілька публікацій вказують на те, що H₂S реагує з гіпохлоритом (продукт активності MPO) та утворює полісульфідні сполуки [74, 114]. Є повідомлення про те, що H₂S можна вважати потужним інгібітором MPO (проте полісульфіди не проявили такого ефекту) [80].

Беззаперечним є те, що пошук нових сполук – донорів H₂S є перспективним напрямком у протизапальній терапії. У 2019 році проведено клінічні дослідження донора H₂S, похідного напроксену – АТВ-346. Вживання цього препарату показало пригнічення циклооксигенази у осіб із остеоартрозом. Разом з тим, цей препарат не спричиняв появу виразок, на відміну від напроксену [110].

Монооксид карбону (CO). У середині ХХ століття було з'ясовано, що СО утворюється ендogenous у живих організмах як продукт метаболічної активності [25, 98, 99]. Було встановлено, що у еукаріот вивільнення СО відбувається в результаті розщеплення гем-вмісних білків. Цей процес каталізується ферментом гемоксигеназою [98]. На сьогоднішній день безсумнівним є те, що СО за низької концентрації може впливати на клітинні сигнальні шляхи трансдукції, які призводять до модифікації клітинних функцій, формування адаптивних змін [55]. Зазначені особливості обумовили те, що СО у 2002 році було віднесено до газотрансмітерів [90 - 94].

Ендogenous монооксид вуглецю (як і NO або H₂S) може виконувати різноманітні фізіологічні функції [6, 68, 90 - 92], які варіюються від регуляції тонуся судин [102], роботи мітохондрій та їхнього біогенезу [51, 52, 103, 104], нейротрансмісії [108], модуляції запалення [79] до апоптозу [12-13] та клітинної проліферації [65].

Окрім ендogenous продукції, має місце проникнення СО через дихальні шляхи [109], що часто спричиняє системну токсичність [15, 84, 109, 119]. Через зв'язування СО з гемоглобіном утворюється карбоксигемоглобін (СО-Hb), який спричиняє зменшення кисневої ємності крові [84, 109]. Отруєння СО призводять до тяжких нейрокогнітивних порушень, серцевої дисфункції [8, 35, 83, 84, 89].

Накопичені дані демонструють позитивний вплив невеликої кількості СО за умов аберантного запалення, проліферативних станів, що розвинулося у концепцію подальшого застосування СО у вигляді газової терапії [68, 90, 91]. З метою доставки відповідної, контрольованої кількості СО, постійно створюються та модифікуються сполуки – донори монооксиду вуглецю (*CO releasing molecules, CORMs*) [67, 68]. Застосування CORMs дозволяє уникнути проблеми утворення карбоксигемоглобіну [68]. Уведення CORM-2

посилює фагоцитарну активність лейкоцитів *in vivo* та рятує мишей із дефіцитом NO-1 від сепсису [70].

На сьогодні відомо, що CO бере участь у регуляції значної кількості сигнальних шляхів, які призводять до відповідної зміни клітинних функцій. Мішенню для зв'язування CO вважається розчинна гуанілатциклаза (sGC). Проте, в ролі вторинної мішені виступають мітоген-активовані протеїнкінази (MAPK) та мітохондріальні цитохроми [68].

Молекули CO, шляхом активації фактора транскрипції Nrf2, посилюють експресію гена NO-1. Nrf2, який є головним регулятором антиоксидантної відповіді, закріплюється у цитоплазмі за допомогою Kelch-подібного ECH-асоційованого білку 1 (Keap1). Після цього, стимулюючі впливи спричиняють дисоціацію Keap1, що дозволяє активувати та перемістити Nrf2 у клітинне ядро [117]. Зв'язуючись із антиоксидант-чутливими / стрес-чутливими елементами (ARE/StRE) у 5'-регуляторній ділянці NO-1 (HMOX1, *Hmox1*) генів, Nrf2 діє як основний транскрипційний регулятор експресії гена NO-1 [2]. Окрім цього, Nrf2 керує клітинною антиоксидантною відповіддю, тим самим регулюючи експресію інших генів, які беруть участь у процесах детоксикації та антиоксидантних реакціях (включаючи гени NAD(P)H Н-хінон-оксидоредуктази, глутатіонредуктази, глутатіонпероксидази-2, глутамат-цистеїн-лігазного комплексу, глутатіон-S-трансферази та інші) [36, 66].

Ендогенний CO, який вивільняється завдяки NO-1, здатен активувати ядерну транслокацію Nrf2 шляхом активації PI3K/Akt та, як наслідок, інгібувати глікоген-синтази кінази-3β. Цей шлях призводить до подальшої стимуляції NO-1 та активації мітохондріального біогенезу через стимуляцію NRF-1 [2, 79]. У лабораторних мишей на моделі LPS-індукованого запалення, протизапальні ефекти CORM-2 проявлялися у зниженні продукції прозапальних цитокінів. Таким чином, перспективним є застосування CO (або ендогенна стимуляція вивільнення CO із залученням NO-1 разом з Nrf2-залежними антиоксидантними реакціями) [23].

У дослідженнях *Otterbein et al.* на прикладі культури макрофагів було продемонстровано протизапальний вплив CO у низьких концентраціях шляхом пригнічення продукції прозапальних цитокінів IL-1β, TNF-α та посилення продукції протизапального IL-10 [79]. Реалізація цих ефектів CO здійснюється через MAPKs, які є критичними медіаторами запальних та стресових реакцій [79]. Протизапальна дія CO, продемонстрована на прикладі LPS-стимульованих макрофагів, потребує активації MKK3/p38 MAPK шляху. Додатково було з'ясовано, що CO інгібує доставку та активацію TLR4 через залучення механізмів, які пригнічують NOX-залежну генерацію ROS та модуляцію взаємодії кавеолін-1-TLR4 на плазматичній мембрані [79].

Також є припущення, що CO обумовлює протизапальні ефекти у макрофагах за допомогою mtROS-залежної індукції PPAR. Це призводить до пригнічення прозапального медіатора Egr-1 [7]. У макрофагах кісткового мозку, які були попередньо стимульовані LPS та АТФ, застосування CO пригнічує активацію каспази-1 та секрецію IL-1β й IL-18 [43]. Застосування CORM-2 блокує активацію каспази-1 та дозрівання і секрецію IL-1β під час запалення, індукованого стресом ендоплазматичного ретикулуму [47].

Інше дослідження вказує на те, що CO здатний стимулювати секрецію АТФ бактеріями, і це спричиняє прозапальну активацію NLRP3 (кріопіріну, основного компоненту інфламасоми) шляхом стимуляції пуринергічного рецептора P2X7R у макрофагах (які перебувають під впливом бактерій) [112]. Таким чином, CO має потенціальну можливість регулювати NLRP3 та секрецію IL-1β і IL-18, що можна використовувати в якості модулятора процесів запалення та вродженої імунної відповіді.

Окрім модуляції запалення та продукції прозапальних цитокінів, CO бере участь в реалізації адаптивних імунних реакцій. CO обумовлює розвиток толерантності стосовно ендотоксинів, знижуючи поверхневу експресію TLR4/MD2 (фактор міелоїдної диференціації-2) дендритних клітин (DC) та нейтрофілів. Попереднє вдихання CO у мишей забезпечувало захист від надмірної реакції на уведений ендотоксин, що пояснюється зниженим потраплянням DC та нейтрофілів до периферичної крові [87]. У 2016 році було встановлено, що CO індукує імунореактивний ген-1 в макрофагах і це сприяє виникненню толерантності до LPS за рахунок модуляції продукції активних форм кисню ROS [41]. Уведення екзогенного CO пригнічувало LPS-індуковане дозрівання DC та захищало від розвитку антиген-специфічного запалення [21]. Застосування CO також блокувало презентацію антигену дендритними клітинами на стадії злиття «ендосома-лізосома». Попередня інкубація DC у атмосфері з CO попереджала накопичення та патогенну активність аутореактивних CD8⁺ Т-клітин у підшлунковій залозі [97].

Останнім часом з'явилися публікації про те, що терапевтичне застосування CO також може модулювати процес завершення запалення. Ліпідні медіатори, які включають в себе ейкозаноїди, та нещодавно відкриті спеціалізовані медіатори («*specialized proresolution mediators*», SPMs), є ключовими сигнальними молекулами, що завершують процес запалення [14]. Інгаляційна терапія лабораторних мишей із ішемічним пошкодженням легень зменшувала інфільтрацію нейтрофілами та забезпечувала адитивний захист при введенні інших лікарських засобів, знижувала продукцію лейкотрієнів та тромбоксану B2 у легенях [96].

Стосовно ендотоксемії та сепсису, CO також розглядається як можливий протизапальний агент. Попереднє введення CO знижувало у сироватці крові TNF- α , IL-6, IL-1 β та підвищувало рівень протизапального IL-10. Протизапальна дія CO була знижена у мишей, які були нокаутовані за геном білка теплового шоку-1 (*hsf1*^{-/-}). Зазначене вказує на роль цих білків у подібних реакціях [45]. Схожі ефекти виявлені у вищих ссавців (свиней та приматів) [61, 64]. Вдихання піддослідними приматами CO після інгаляцій LPS зменшувало рівень TNF- α та інфільтрацію легеневої тканини нейтрофілами (але рівень IL-6 та IL-8 не змінювався). Негативним було те, що протизапальний ефект потребує високих доз CO (до 500 %), які спричиняють надмірне накопичення CO-Hb [64]. Ці дослідження підкреслюють міжвидову мінливість дозиметрії та ефективність терапії CO.

Сьогодні, основну увагу приділяють створенню нових CORMs, які є більш водорозчинними, тканинспецифічними, мають здатність повільно вивільняти CO [42]. Першою такою сполукою є CORM-1 (Mn₂(CO)₁₀). Після цього було синтезовано карбонільні сполуки рутенію: трикарбонілдихлорорутеній-(II)-димер (CORM-2) та трикарбонілхоро(гліцинато)-рутеній (II) (CORM-3) [42, 67, 68]. Проблема полягає в тому, що CORM-1 та CORM-2 є гідрофобними [67], тоді як CORM-3 розчинний у воді та швидко вивільняє CO у фізіологічних рідинах [69]. CORM-2 використовується для досліджень *in vitro*, тоді як CORM-3 переважно використовують для досліджень *in vivo*. Останнім часом почали використовувати водорозчинні донори CO нового покоління, серед яких CORM-A1 (натрій боранокарбонат), який виділяє CO за певного рН та температури і володіє судиннорозширюючими властивостями та гіпотензивним ефектом [69]. Синтезовано фоточутливий донор CORM-S1 (ферум(II)дикарбоніл (аміноетилтіолат)), який продукує CO в залежності від освітлення [49]. Окрім цього, було з'ясовано, що нові донори CO, в основі яких є ферум-алілкарбоніли, здатні вивільняти CO з різною швидкістю [70]. Пізніше було показано, що нова сполука CORM-401 (на основі мангану) продукує CO у відповідь на вплив окиснювача, проявляє потужні проангіогенні та вазодилатаційні властивості [30].

ВИСНОВКИ

Аналіз наукових джерел вказує на те, що газотрансміттери нітроген оксид, дигідроген сульфід та монооксид карбону є перспективними сполуками, які володіють протизапальними властивостями. Вони впливають на метаболізм клітин імунної системи, здійснюють модуляцію про- та протизапальних цитокінів, транскрипційних факторів. Для контролю швидкості вивільнення газових посередників створюють сполуки-донори, які дозволяють вивчати дію газотрансмітерів у пікомолярних кількостях. Дія газотрансмітерів на клітини імунної системи проявляється в зміні експресії відповідних рецепторів, активності їх переміщення та метаболізму. Деякі газотрансміттери розглядаються як перспективні антиатерогенні засоби.

ЛІТЕРАТУРА

1. Aiello S, Noris M, Piccinini G, et al. Thymic dendritic cells express inducible nitric oxide synthase and generate nitric oxide in response to self- and alloantigens. *J. Immunol.* 2000;164:4649–4658. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4649>
2. Alam J, Stewart D, Touchard C, Boinapally S, Choi AM, Cook JL. Nrf2, a Cap'n'Collar transcription factor, regulates induction of the heme oxygenase-1 gene. *J Biol Chem.* 1999;274:26071-26078. DOI: 10.1074/jbc.274.37.26071
3. Badiei A, Chambers ST, Gaddam RR, Fraser R, Bhatia M. Cystathionine-gamma-lyase gene silencing with siRNA in monocytes/macrophages protects mice against acute pancreatitis. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016;100:337-46. DOI 10.1007/s00253-015-6989-z
4. Badiei A, Giese S, Davies S, Izani Othman M, Bhatia M. LPS Up-Regulates Cystathionine gamma -Lyase Gene Expression in Primary Human Macrophages via NF-kappaB/ERK Pathway. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2015;14: 99-104. DOI: 10.2174/1871528114666151201201719.
5. Banick PD, Chen Q, Xu YA, Thom SR. Nitric oxide inhibits neutrophil β 2 integrin function by inhibiting membrane-associated cyclic cGMP synthesis. *J. Cell. Physiol.* 1997;172:12–24. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199707\)172:1<12::AID-JCP2>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199707)172:1<12::AID-JCP2>3.0.CO;2-G)
6. Beschasnyi S, Hasiuk O. CO releasing (CORM-2) in the regulation of Ca^{2+} dependent K^{+} permeability of erythrocyte. *Ukr z med biol sportu.* 2020;5(2):166-171. DOI: 10.26693/jmbs05.02.166
7. Bilban M, Bach FH, Otterbein SL, Ifedigbo E, d'Avila JC, Esterbauer H, Chin BY, Usheva A, Robson SC, Wagner O, Otterbein LE. Carbon monoxide orchestrates a protective response through PPARgamma. *Immunity.* 2006;24:601-610. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.03.012>
8. Bleeker ML. Carbon monoxide intoxication. *Handb Clin Neurol.* 2015;131:191-203. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00024-X.
9. Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update *Trends in Immunology.* 2015;36(3):161-178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.01.003>
10. Bogdan C. The function of nitric oxide in the immune system. in *Handbook of Experimental Pharmacology. Volume: Nitric Oxide* (ed. Mayer, B.) 443–492 (Springer, Heidelberg, 2000).
11. Bogdan C. The multiplex function of nitric oxide in autoimmunity. *J Exp Med.* 1998;187: 1361–1365. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.187.9.1361>
12. Brouard S, Berberat PO, Tobiasch E, Seldon MP, Bach FH, Soares MP. Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide requires the activation of transcription factor NF- κ B to protect

- endothelial cells from tumor necrosis factor- α -mediated apoptosis. *J Biol Chem.* 2002;277:17950-17961. DOI: 10.1074/jbc.M108317200
13. Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, Tobiasch E, Bach FH, Choi AM, Soares MP. Carbon monoxide generated by heme oxygenase-1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J Exp Med.* 2000;192(7):1015-1026. DOI: 10.1084/jem.192.7.1015
 14. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity.* 2014;40:315-327. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.009>
 15. Calafat AM, Polzin GM, Saylor J, Richter P, Ashley DL, Watson CH. Determination of tar, nicotine, and carbon monoxide yields in the mainstream smoke of selected international cigarettes. *Tob Control.* 2004;13:45-51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/tc.2003.003673>
 16. Carpenter L, Cordery D, Biden TJ. Protein kinase Cd activation by interleukin-1 β stabilizes inducible nitric oxide synthase mRNA in pancreatic β -cells. *J Biol Chem.* 2001;276:5368-5374. DOI: 10.1074/jbc.M010036200
 17. Cauwels A, Molle WV, Janssen B, Everaerd B et al. Protection against TNF-induced lethal shock by soluble guanylate cyclase inhibition requires functional inducible nitric oxide synthase. *Immunity.* 2000;13:223-231. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00022-4](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00022-4)
 18. Chakravorty D, Kato Y, Sugiyama T, Koide N, Mu M, Yoshida T, Yokochi T. The inhibitory action of sodium arsenite on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW264.7 macrophage cells: a role of Raf-1 in lipopolysaccharide signaling. *J Immunol.* 2001;166:2011-2017. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.2011>
 19. Chan ED, Morris KR, Belisle JT, Hill P, Remigio LK, Brennan PJ, Riches DW. Induction of inducible nitric oxide synthase-NO by lipoarabinomannan of *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by the MEK1-ERK, MKK7-JNK and NF- κ B signaling pathways. *Infect Immun.* 2001;69:2001-2010. DOI: 10.1128/IAI.69.4.2001-2010.2001
 20. Chang C, Liao JC, Kuo L. Arginase modulates nitric oxide production in activated macrophages. *Am J Physiol.* 1998;274:H342-348. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1998.274.1.H342>
 21. Chauveau C, Remy S, Royer PJ, Hill M, Tanguy-Royer S, Hubert FX, Tesson L, Brion R, Beriou G, Gregoire M, Josien R, Cuturi MC, Anegon I. Heme oxygenase-1 expression inhibits dendritic cell maturation and proinflammatory function but conserves IL-10 expression. *Blood.* 2005;106:1694-1702. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0494>
 22. Cherla RP, Ganu RK. Stromal cell-derived factor 1 α -induced chemotaxis in T cells is mediated by nitric oxide signaling pathways. *J Immunol.* 2001;166:3067-3074. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.5.3067>
 23. Chung SW, Liu X, Macias AA, Baron RM, Perrella MA. Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide enhances the host defense response to microbial sepsis in mice. *J Clin Invest.* 2008;118:239-247. DOI:10.1172/JCI32730
 24. Closs EI, Scheld JS, Sharafi M, Forstermann U. Substrate supply for nitric oxide synthase in macrophages and endothelial cells: role of cationic amino acid transporters. *Mol Pharmacol.* 2000;57:68-74.
 25. Coburn RF, Blakemore WS, Forster RE. Endogenous carbon monoxide production in man. *J Clin Invest.* 1964;42:1172-1178.
 26. Connelly L, Palacios-Callender M, Ameixa C, Moncada S., Hobbs AJ. Biphasic regulation of NF- κ B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *J*

- Immunol. 2001;166:3873–3881. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.6.3873>
27. Dlaska M, Weiss G. Central role of transcription factor NF-IL6 for cytokine and iron-mediated regulation of murine inducible nitric oxide synthase expression. *J Immunol.* 1999;162:6171–6177.
 28. Du HP, Li J, You SJ, Wang YL, Wang F, Cao YJ, Hu LF, Liu CF. DNA methylation in cystathionine-gamma-lyase (CSE) gene promoter induced by ox-LDL in macrophages and in apoE knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;469:776-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.11.132>
 29. Du J, Huang Y, Yan H, Zhang Q, Zhao M, Zhu M, Liu J, Chen SX, Bu D, Tang C, Jin H. Hydrogen sulfide suppresses oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-stimulated monocyte chemoattractant protein 1 generation from macrophages via the nuclear factor kappaB (NF-kappaB) pathway. *J Biol Chem.* 2014;289:9741-53. DOI: [10.1074/jbc.M113.517995](https://doi.org/10.1074/jbc.M113.517995)
 30. Fayad-Kobeissi S, Ratovonantenaina J, Dabire H, Wilson JL, Rodriguez AM, Berdeaux A, Dubois-Rande JL, Mann BE, Motterlini R, Foresti R. Vascular and angiogenic activities of CORM-401, an oxidant-sensitive CO-releasing molecule. *Biochem Pharmacol.* 2016;102:64-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.12.014>
 31. Felley-Bosco E, Bender FC, Courjault-Gautier F, Bron C, Quest AF. Caveolin-1 downregulates inducible nitric oxide synthase via the proteasome pathway in human colon carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97:14334–14339. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.250406797>
 32. Forstermann U, Boissel JP, Kleinert H. Expressional control of the «constitutive» isoforms of nitric oxide synthase (NOSI and NOSIII). *FASEB J.* 1998;12:773–790. DOI: <https://doi.org/10.1096/fasebj.12.10.773>
 33. Ganster RW, Taylor BS, Shao L, Geller DA. Complex regulation of human iNOS gene transcription by Stat1 and NF-κB. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:8638–8643. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.151239498>
 34. Gong D, Cheng HP, Xie W, Zhang M, Liu D, Lan G, Huang C, Zhao ZW, Chen LY, Yao F, Tan YL, Li L, Xia XD, Zheng XL, Wang ZB, Tang CK. Cystathionine gamma-lyase(CSE)/hydrogen sulfide system is regulated by miR-216a and influences cholesterol efflux in macrophages via the PI3K/AKT/ABCA1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;470:107-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.01.003>
 35. Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology.* 2003;187:25-38.
 36. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(12):931-947. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd4002>
 37. Gotoh T, Mori M. Arginase II downregulates nitric oxide (NO) production and prevents NO-mediated apoptosis in murine macrophage-derived RAW264.7 cells. *J Cell Biol.* 1999;144:427–434. DOI: <https://doi.org/10.1083/jcb.144.3.427>
 38. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. *Free Rad Biol Med.* 1998;25:404–433. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(98\)00094-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00094-X)
 39. Hickey MJ, Sharkey KA, Sihota EG, Reinhardt PH, Macmickeng JD, Nathan C, Kubes P. Inducible nitric oxide synthase-deficient mice have enhanced leukocyte-endothelium interactions in endotoxemia. *FASEB J.* 1997;11:955–964. DOI: <https://doi.org/10.1096/fasebj.11.12.9337148>
 40. Huang CW, Feng W, Peh MT, Peh K, Dymock BW, Moore PK. A novel slow-releasing hydrogen sulfide donor, FW1256, exerts anti-inflammatory effects in mouse macrophages

- and in vivo. *Pharmacol Res.* 2016;113:533-546. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.032>
41. Jamal Uddin M, Joe Y, Kim SK, Oh Jeong S, Ryter SW, Pae HO, Chung HT. IRG1 induced by heme oxygenase-1/carbon monoxide inhibits LPS-mediated sepsis and pro-inflammatory cytokine production. *Cell Mol Immunol.* 2016;13:170-179. DOI: <https://doi.org/10.1038/cmi.2015.02>
 42. Ji X, Damera K, Zheng Y, Yu B, Otterbein LE, Wang B. Toward carbon monoxide based therapeutics: critical drug delivery and developability issues. *J Pharm Sci.* 2016;105:406-416. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.018>
 43. Jung SS, Moon JS, Xu JF, Ifedigbo E, Ryter SW, Choi AM, Nakahira K. Carbon monoxide negatively regulates NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;308:L1058-L1067. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00400.2014>
 44. Karaghiosoff M. et al. Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity.* 2000;13:549–560. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00054-6](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00054-6)
 45. Kim HP, Wang X, Zhang J, Suh GY, Benjamin I, Ryter SW, Choi AM. Heat shock protein-70 mediates the cytoprotective effect of carbon monoxide: involvement of p38 β MAPK and Heat Shock Factor-1. *J Immunol.* 2005;175:2622-2629. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.4.2622>
 46. Kim NR, Nam SY, Ryu KJ, Kim HM, Jeong HJ. Effects of bamboo salt and its component, hydrogen sulfide, on enhancing immunity. *Mol Med Rep.* 2016;14:1673-80. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5407>
 47. Kim S, Joe Y, Jeong SO, Zheng M, Back SH, Park SW, Ryter SW, Chung HT. Endoplasmic reticulum stress is sufficient for the induction of IL-1 β production via activation of the NF- κ B and inflammasome pathways. *Innate Immun.* 2014;20:799-815. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425913508593>
 48. Kleinert H. et al. Cytokine induction of NO synthase II in human DLD-1 cells: roles of the JAK/STAT, AP-1 and NF- κ B-signaling pathways. *Br J Pharmacol.* 1998;125:193–201. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702039>
 49. Kretschmer R, Gessner G, Gorls H, Heinemann SH, Westerhausen M. Dicarbonyl bis(cysteamine)iron(II): a light induced carbon monoxide releasing molecule based on iron (CORM-S1). *J Inorg Biochem.* 2011;105:6-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2010.10.006>
 50. Kolupaev YuE, Karpets YuV, Beschasiy SP, Dmitriev AP. Gasotransmitters and their role in adaptive reactions of plant cells. *Cytol Genet.* 2019;53(5):392–406. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0095452719050098>
 51. Lancel S, Hassoun SM, Favory R, Decoster B, Motterlini R, Neviere R. Carbon monoxide rescues mice from lethal sepsis by supporting mitochondrial energetic metabolism and activating mitochondrial biogenesis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;329: 641-648. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.108.148049>
 52. Lancel S, Montaigne D, Marechal X, Marciniak C, Hassoun SM, Decoster B, Ballot C, Blazejewski C, Corseaux D, Lescure B, Motterlini R, Neviere R. Carbon monoxide improves cardiac function and mitochondrial population quality in a mouse model of metabolic syndrome. *PLoS One.* 2012;7:e41836. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041836>
 53. Lee HH, Han MH, Hwang HJ, Kim GY, Moon SK, Hyun JW, Kim WJ, Choi YH. Diallyl trisulfide exerts anti-inflammatory effects in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages by suppressing the Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappaB pathway. *Int J*

- Mol Med. 2015;35:487-95. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.2036>
54. Lefler D J, et al. Leukocyte-endothelial cell interactions in nitric oxide synthase-deficient mice. *Am J Physiol.* 1999;276:H1943–H1950. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.6.H1943>
 55. Leffler CW, Parfenova H, Jaggar JH. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301(1):H1-H11. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.6.H1943>
 56. Li L, Salto-Tellez M, Tan CH, Whiteman M, Moore PK. GYY4137, a novel hydrogen sulfide-releasing molecule, protects against endotoxic shock in the rat. *Free Radic Biol Med.* 2009;47:103-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.014>
 57. Lytvynenko AP, Voznesenska TYu, Yanchiy RI. The role of no and mexidol in contractility of ovarian and cervical parts of uterus under the condition of immune-mediated injury in mice. *Fiziolohichniy zhurnal.* 2015;61(5):52-56.
 58. Lohninger L, Tomasova L, Prashberger M, Hintersteiner M, Erker T, Gmeiner BM, Laggner H. Hydrogen sulphide induces HIF-1alpha and Nrf2 in THP-1 macrophages. *Biochimie.* 2015;112:187-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.03.009>
 59. MacMicking JD, et al. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:5243–5248 (1997). DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.10.5243>
 60. MacMicking J, Xie Q-W, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Ann Rev Immunol.* 1997;15:323–350. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.323>
 61. Mazzola S, Forni M, Albertini M, Bacci ML, Zannoni A, Gentilini F, Lavitrano M, Bach FH, Otterbein LE, Clement MG. Carbon monoxide pretreatment prevents respiratory derangement and ameliorates hyperacute endotoxic shock in pigs *FASEB J.* 2005;19:2045-2047. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.05-3782fje>
 62. McCartney-Francis NL, Song X-Y, Mizel DE, Wahl SM. Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase exacerbates erosive joint disease. *J Immunol.* 2001;166:2734–2740. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.4.2734>
 63. Miao L, Xin X, Xin H, Shen X, Zhu YZ. Hydrogen sulfide recruits macrophage migration by integrin beta1-Src-FAK/Pyk2-Rac pathway in myocardial infarction. *Sci Rep.* 2016;6:22363. DOI: 10.1038/srep22363 (2016)
 64. Mitchell LA, Channell MM, Royer CM, Ryter SW, Choi AM, McDonald JD. Evaluation of inhaled carbon monoxide as an anti-inflammatory therapy in a nonhuman primate model of lung inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;299:L891-L897. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00366.2009>
 65. Morita T, Mitsialis SA, Koike H, Liu Y, Kourembanas S. Carbon monoxide controls the proliferation of hypoxic vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1997;272:32804-32809. DOI: [doi: 10.1074/jbc.272.52.32804](https://doi.org/10.1074/jbc.272.52.32804)
 66. Motohashi H, Yamamoto M. Nrf2-Keap1 defines a physiologically important stress response mechanism. *Trends Mol Med.* 2004;10:549-557. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2004.09.003>
 67. Motterlini R, Mann BE, Foresti R. Therapeutic applications of carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs). *Expert Opin Invest Drugs.* 2005;14:1305-1318. DOI: <https://doi.org/10.1517/13543784.14.11.1305>
 68. Motterlini R, Otterbein LE. The therapeutic potential of carbon monoxide. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:728-743. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd3228>
 69. Motterlini R, Sawle P, Hammad J, Bains S, Alberto R, Foresti R, Green CJ. CORM1074 A1: a new pharmacologically active carbon monoxide-releasing molecule. *FASEB J.*

- 2005;19:284-286. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.04-2169fje>
70. Motterlini R, Sawle P, Hammad J, Mann BE, Johnson TR, Green CJ, Foresti R. Vasorelaxing effects and inhibition of nitric oxide in macrophages by new iron-containing carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs). *Pharmacol Res.* 2013;68:108-117. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.12.001>
 71. Moulian N, Truffault F, Gaudry-Talarmain YM, Serraf A, Berrih-Aknin S. In vivo and in vitro apoptosis of human thymocytes are associated with nitrotyrosine formation. *Blood.* 2001;97:3521–3530. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V97.11.3521>
 72. Munder M. et al. Th1/Th2-regulated expression of arginase isoforms in murine macrophages and dendritic cells. *J Immunol.* 1999;163:3771–3777.
 73. Musial A, Eissa NT. Inducible nitric oxide synthase is regulated by the proteasome degradation pathway. *J Biol Chem.* 2001;276:24268–24273. DOI: 10.1074/jbc.M100725200
 74. Nagy P, Winterbourn CC. Rapid reaction of hydrogen sulfide with the neutrophil oxidant hypochlorous acid to generate polysulfides. *Chem Res Toxicol.* 2010;23:1541-3. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx100266a>
 75. Nicholson B, Manner CK, Kleeman J, MacLeod CL. Sustained nitric oxide production in macrophages requires the arginine transporter CAT2. *J Biol Chem.* 2001;276:15881–15885. DOI: doi: 10.1074/jbc.M010030200
 76. Noguchi S, et al. Guanabenz-mediated inactivation and enhanced proteolytic degradation of neuronal nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 2000;275:2376–2380. DOI: 10.1074/jbc.275.4.2376
 77. Nuskowski A, et al. Hypochlorite-modified low density lipoprotein inhibits nitric oxide synthesis in endothelial cells via an intracellular dislocalization of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem.* 2001;276:14212–14221. DOI: doi: 10.1074/jbc.M007659200
 78. Oh GS, Pae HO, Lee BS, Kim BN, Kim JM, Kim HR, Jeon SB, Jeon WK, Chae HJ, Chung HT. Hydrogen sulfide inhibits nitric oxide production and nuclear factor-kappa B via heme oxygenase-1 expression in RAW264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Free Radic Biol Med.* 2006;41:106-19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.03.021>
 79. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, Soares M, Tao Lu H, Wysk M, Davis RJ, Flavell RA, Choi AM. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med.* 2000;6:422-428. DOI: <https://doi.org/10.1038/74680>
 80. Palinkas Z, Furtmuller PG, Nagy A, Jakopitsch C, Pirker KF, Magierowski M, Jasnos K, Wallace JL, Obinger C, Nagy P. Interactions of hydrogen sulfide with myeloperoxidase. *Br J Pharmacol.* 2015;172:1516-32. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.12769>
 81. Paul-Clark MJ, Gilroy DW, Willis D, Willoughby DA, Tomlinson A. Nitric oxide synthase inhibitors have opposite effects on acute inflammation depending on their route of administration. *J Immunol.* 2001;166:1169–1177. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.2.1169>
 82. Pellacani A, et al. Down-regulation of high mobility group-I(Y) protein contributes to the inhibition of nitric oxide synthase 2 by transforming growth factor-β1. *J Biol Chem.* 2001;276:1653–1659. DOI: doi: 10.1074/jbc.M008170200
 83. Piantadosi CA. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2002;347:1054-1055.
 84. Piantadosi CA. Diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Respir Care Clin N Am.* 1999;5:183-202.
 85. Ratovitski EA, et al. An inducible nitric oxide synthase (NOS) – associated protein inhibits NOS dimerization and activity. *J Biol Chem.* 1999;274:30250–30257. DOI:

- 10.1074/jbc.274.42.30250
86. Rios EC, Szczesny B, Soriano FG, Olah G, Szabo C. Hydrogen sulfide attenuates cytokine production through the modulation of chromatin remodeling. *Int J Mol Med.* 2015;35:1741-6. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2176>
 87. Riquelme SA, Bueno SM, Kalergis AM. Carbon monoxide down-modulates Toll-like receptor 4/MD2 expression on innate immune cells and reduces endotoxic shock susceptibility. *Immunology.* 2015;144:321-332. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12375>
 88. Rodriguez-Pascual F, et al. Complex contribution of the 3'-untranslated region to the expressional regulation of the human inducible nitric oxide synthase gene. Involvement of the RNA-binding protein HuR. *J Biol Chem.* 2000;275:26040–26049. DOI: [doi: 10.1074/jbc.M910460199](https://doi.org/10.1074/jbc.M910460199)
 89. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, Gladwin MT. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management and future directions of therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):607-613. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201606-1275CI>
 90. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev.* 2006;86:583-650. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2005>
 91. Ryter SW, Choi AM. Targeting heme oxygenase-1 and carbon monoxide for therapeutic modulation of inflammation. *Transl Res.* 2016;167:7-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.011>
 92. Ryter SW, Morse D, Choi AM. Carbon monoxide: to boldly go where NO has gone before. *Sci STKE* 2004;2004(230):RE6. Published 2004 Apr 20. doi:10.1126/stke.2302004re6
 93. Ryter SW, Otterbein LE, Morse D, Choi AM. Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance. *Mol Cell Biochem.* 2002;234-235: 249-63. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1015957026924>
 94. Ryter SW, Otterbein LE. Carbon monoxide in biology and medicine. *Bioessays.* 2004;26: 270-280. DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.20005>
 95. Shi FD, et al. Control of the autoimmune response by type 2 nitric oxide synthase. *J Immunol.* 2001;167:3000–3006. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.5.3000>
 96. Shinohara M, Kibi M, Riley IR, Chiang N, Dalli J, Kraft BD, Piantadosi CA, Choi AM, Serhan CN. Cell-cell interactions and bronchoconstrictor eicosanoid reduction with inhaled carbon monoxide and resolvin D1. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2014;307:L746-L757. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00166.2014>
 97. Simon T, Pogu S, Tardif V, Rigaud K, Remy S, Piaggio E, Bach JM, Anegon I, Blancou P. Carbon monoxide-treated dendritic cells decrease β 1-integrin induction on CD8⁺ T cells and protect from type 1 diabetes. *Eur J Immunol.* 2013;43:209-218. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201242684>
 98. Sjostrand T. Endogenous production of carbon monoxide in man under normal and pathophysiological conditions. *Scand J Clin Lab Invest.* 1949;1:201-214. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365514909069943>
 99. Sjostrand T. The formation of carbon monoxide by the decomposition of hemoglobin in vivo. *Acta Physiol Scand.* 1952;26: 338-344. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1952.tb00915.x>
 100. Sagach VF, Kotsuruba AV, Bazilyuk OV, Meged EF, Buchanevich OM, Gulaya NM, Stepanenko LG. Arginase inhibitors as a new class of antihypertension drugs: action of urea on oxidative metabolism of lipids at chronic hypertension *Fiziologichnyi zhurnal.* 2011;47(5):3-11.
 101. Stuehr D. Mammalian nitric oxide synthases. *Biochim. Biophys. Acta.* 1999;1411: 217–

230. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0005-2728\(99\)00016-X](https://doi.org/10.1016/S0005-2728(99)00016-X)
102. Suematsu M, Kashiwagi S, Sano T, Goda N, Shinoda Y, Ishimura Y. Carbon monoxide as an endogenous modulator of hepatic vascular perfusion. *Biochem Biophys Res Commun.* 1994;205:1333-1337. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1994.2811>
 103. Suliman HB, Carraway MS, Ali AS, Reynolds CM, Welty-Wolf KE, Piantadosi CA. The CO/HO system reverses inhibition of mitochondrial biogenesis and prevents murine doxorubicin cardiomyopathy. *J Clin Invest.* 2007;117:3730-3741. DOI: 10.1172/JCI32967
 104. Suliman HB, Carraway MS, Tatro LG, Piantadosi CA. A new activating role for CO in cardiac mitochondrial biogenesis. *J Cell Sci.* 2007;120:299-308. DOI: 10.1242/jcs.03318
 105. Tai XG, et al. Expression of an inducible type of nitric oxide (NO) synthase in the thymus and involvement of NO in deletion of TCR-stimulated double-positive thymocytes. *J Immunol.* 1997;158:4696–4703.
 106. Tochio H, Ohki S, Zhang Q, Li M, Zhang M. Solution structure of a protein inhibitor of neuronal nitric oxide synthase. *Nature Structural Biol.* 1998;5:965–969. DOI: <https://doi.org/10.1038/2940>
 107. Umansky V, et al. Co-stimulatory effect of nitric oxide on endothelial NF-κB implies a physiological self-amplifying mechanism. *Eur J Immunol.* 1998;28:2276–2282. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199808\)28:08<2276::AID-IMMU2276>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199808)28:08<2276::AID-IMMU2276>3.0.CO;2-H)
 108. Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, Ronnett GV, Snyder SH. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science.* 1993;259:381-384. DOI: 10.1126/science.7678352
 109. Von Burg R. Carbon monoxide. *J Appl Toxicol.* 1999;19:379-386.
 110. Wallace J, Buret A, Nagy P, et al. THU0464 phase 2 clinical trial of the safety of a hydrogen sulfide-releasing anti-inflammatory drug (ATB-346) *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019;78:522.
 111. Wang XH, Wang F, You SJ, Cao YJ, Cao LD, Han Q, Liu CF, Hu LF. Dysregulation of cystathionine gamma-lyase (CSE)/hydrogen sulfide pathway contributes to ox-LDL-induced inflammation in macrophage. *Cell Signal.* 2013;25:2255-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.07.010>
 112. Wegiel B, Larsen R, Gallo D, Chin BY, Harris C, Mannam P, Kaczmarek E, Lee PJ, Zuckerbraun BS, Flavell R, Soares MP, Otterbein LE. Macrophages sense and kill bacteria through carbon monoxide-dependent inflammasome activation. *J Clin Invest.* 2014;124:4926-4940. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI72853>.
 113. Werner-Felmayer G, Golderer G, Werner ER. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, utilization and pharmacological effects. *Curr. Drug Metabol.* 2002;3(2):159-173. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389200024605073>
 114. Whiteman M, Cheung NS, Zhu YZ, Chu SH, Siau JL, Wong BS, Armstrong JS, Moore PK. Hydrogen sulphide: a novel inhibitor of hypochlorous acid-mediated oxidative damage in the brain? *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;326:794-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.11.110>
 115. Whiteman M, Li L, Rose P, Tan CH, Parkinson DB, Moore PK. The effect of hydrogen sulfide donors on lipopolysaccharide-induced formation of inflammatory mediators in macrophages. *Antioxid Redox Signal.* 2010;12:1147-54. DOI: <https://doi.org/10.1089/ars.2009.2899>
 116. Zhang H, Guo C, Wu D, Zhang A, Gu T, Wang L, Wang C. Hydrogen sulfide inhibits the development of atherosclerosis with suppressing CX3CR1 and CX3CL1 expression. *PLoS One* 7: e41147, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041147>
 117. Zhao H, Eguchi S, Alam A, Ma D. The role of nuclear factor-erythroid 2 related factor 2



- (Nrf-2) in the protection against lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2017;312:L155-L162. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00449.2016>
118. Zhao ZZ, Wang Z, Li GH, Wang R, Tan JM, Cao X, Suo R, Jiang ZS. Hydrogen sulfide inhibits macrophage-derived foam cell formation. *Exp Biol Med (Maywood).* 2011;236:169-76. DOI: <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.010308>
119. Zhong Q, Huang Y, Shen H, Chen Y, Chen H, Huang T, Zeng EY, Tao S. Global estimates of carbon monoxide emissions from 1960 to 2013. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2017;24:864-873. DOI: [10.1007/s11356-016-7896-2](https://doi.org/10.1007/s11356-016-7896-2)

Стаття надійшла до редакції 25.05.2020.

The article was received 25 May 2020.