

ОГЛЯДИ

УДК. 577.151.6.

Т. В. Кукоба, О. О. Мойбенко

Гемоксигеназа та монооксид вуглецю: захист чи пошкодження клітин?

В обзоре представлены данные о свойствах и механизмах действия конститутивной и индуцибельной изоформ ключевого фермента деградации гема – гемоксигеназы и ее каталитических продуктов. Обсуждается их участие в защите клеток от повреждения при развитии патологических состояний.

Останні десятиріччя ХХ сторіччя характеризувалися значним розширенням та переглядом усталених уявлень про інтимні механізми регуляції різноманітних функцій організму за нормальних та патологічних умов. Саме в цей час з'явилися та розширилися відомості про такі важливі регулятори фізіологічних функцій як фосфоліпідні похідні, зокрема ейкозаноїди (простагландини та лейкотриєни), численні цитокіни, регулятори росту, оксид азоту (NO) тощо. Серед них все більш значне місце займає монооксид вуглецю (CO), який здавна добре відомий як токсична речовина, що порушує транспорт кисню у організмі (через утворення карбоксигемоглобіну) та сприяє розвитку захворювань серця та легень [56, 85]. Разом з тим в останні роки встановлено, що CO та інші похідні ферменту гемоксигенази (ГО), зокрема білірубін, можуть брати участь у регуляції фізіологічних функцій та навіть виявляти протекторну дію при різноманітних патологічних станах [14, 45, 51, 60, 98, 99]. За деякими фізіологічними ефектами (вазолилатація, сигнальні функції в центральній нервовій системі) CO подібний до оксиду азоту, однак реалізація цих ефектів, на відміну від NO, не залежить від ендотелію [30, 99]. Ці дані посилили інтерес до дослідження фізіологічної ролі похідних ГО у регуляції та збереженні функцій організму.

Фермент гемоксигеназа (КФ 1.14.99.3) каталізує першу реакцію деградації гему. Субстратом для ГО є гем (Fe-протопорфірин IX), який також виступає як кофактор для цього ферменту. В організмі ссавців переважна частина (80-90 %) гему утворюється з гемоглобіну та міоглобіну, проте деяка його кількість (10-20 %) може утворюватися при руйнуванні інших гемопротеїнів, таких як NO-синтаза, гуанілатциклаза, циклооксигеназа, каталаза, пероксидаза, а також з мітохондріальних та мікросомальних цитохромів для яких гем слугує простетичною групою [80]. В результаті дії гемоксигенази утворюється відповідна кількість CO, іонів вільного заліза у двовалентному стані (Fe^{2+}) та білівердину на кожен молекулу гему. Далі залізо запасується у трьохвалентному стані (Fe^{3+}) у вигляді феритину, а білівердин, за участю ферменту білівердинредуктази, швидко перетворюється на білірубін, потужний фізіологічний антиоксидант [43, 66, 88]. Катаболізм гему є єдиною реакцією у організмі, яку можна побачити неозброєним оком. Зв'язок між розпадом гемоглобіну та утворенням білівердину було встановлено більш ніж півтора сторіччя тому, але кінцеві продукти цього процесу та реакції, що супроводжують їх утворення, спостерігалися ще на сотні років раніше. Відомо, що після удару на місці по-

© Т. В. Кукоба, О. О. Мойбенко

шкодження з'являється синець, який має чорний або пурпуровий колір - це колір гемму, котрий потрапляє до шкіри з пошкоджених еритроцитів. Чорний відтінок гемму поступово змінюється на зелений - колір білівердину, який переходить у жовтий колір, що свідчить про утворення білірубину. Схематично етапи перетворення гемму та утворення його похідних представлено на рис.1.

Нині дослідники активно вивчають роль кінцевого продукту гемоксигеназної реакції – білірубину [14, 21, 43], а також феритину – білка, який зберігає залізо у клітині та стимулює його вивільнення [75]. Стійкий інтерес зберігається і до СО, який розглядається як біологічний месенджер та регулятор тону судин [60, 82, 86, 94, 99]. За фізіологічних умов активність ГО найвища у селезінці, де секвеструються та руйнуються «старіючі» еритроцити, проте її активність спостерігається і в інших органах та системах. І хоча роль ГО в різних тканинах все ще повністю не вивчена, існує багато прикладів її участі у різноманітних клітинних регуляторних та захисних механізмах.

Вже ідентифіковано три ізоформи ГО, які кодуються різними генами та суттєво відрізняються за своїми властивостями, функціями та локалізацією [5, 16, 46, 48]. Конститутивною ізоформою ферменту є ГО-2 (36 kDa), яка за даними Ваганпо локалізується виключно в ендоплазматичному ретикулумі та активується протеїнкіназою С [5, 61]. Посилення індукції та активності ГО-2 протеїнкіназою С та форболовим ефіром (форбол 12-

мірилат 13-ацетатом), який стимулює протеїнкіназу С, показано Dore та співав. на культурах нейронів гіпокампа та кори мозку [21]. Однак слід зазначити, що немає єдиної думки щодо індукторів ГО-2. Так, за даними Maines ГО-2 індукується також глюкокортикоїдами [47]. ГО-2 експресується постійно та у високих концентраціях наявна у мозку та печінці, де, як вважають, бере участь у руйнуванні, і, переважно, у зв'язуванні вільного гемму [45]. У печінці концентрація ГО-2 удвічі вища від концентрації ГО-1, яка є індукцибельною ізоформою ферменту. На думку Maines та Papanian ГО-2, крім підтримки гемового гомеостазу у клітині, може інактивувати вільні радикали, які утворює оксид азоту (NO). Ця ізоформа ГО може зв'язувати радикали у «гем-регуляторних ділянках» і при цьому, за висловом авторів, «суїцидно» інактивується [46]. Друга конститутивна ізоформа - ГО-3 (33 kDa), нещодавно клонований генний продукт, що на 90 % гомологічний до ГО-2, також каталізує деградацію гемму, хоча й набагато слабше від ГО-2 [6, 54]. ГО-3 виявлена у тканинах багатьох органів: селезінці, печінці, серці, легенях та нервовій тканині. ГО-3 складається з двох регуляторних одиниць, які беруть участь у зв'язуванні гемму. Вважають, що ГО-3, поряд з іншими ізоформами ферменту, також відіграє важливу регуляторну роль у клітинних процесах, які пов'язані з метаболізмом гемму [54]. Деякі автори схильні розглядати конститутивні форми ГО, ГО-3 та особливо ГО-2 як головні цитопротективні молекули у

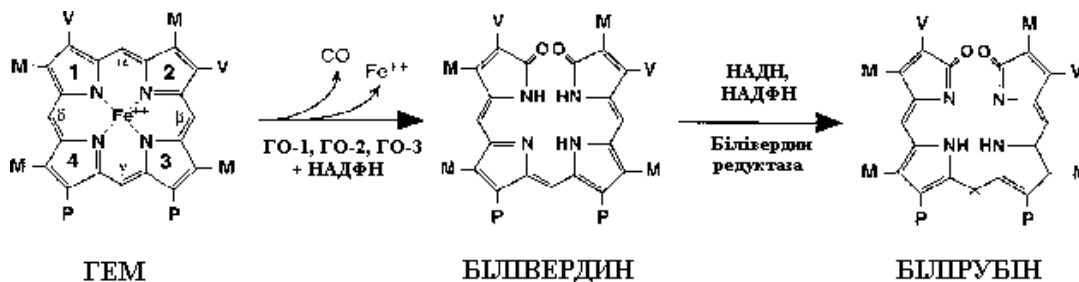


Рис. 1. Ферментативні реакції катаболізму гемму [18]: ГО – гемоксигеназа, СО – монооксид вуглецю, М – метил, V – вініл, Р – пропіонова кислота.

нервовій системі [4, 21]. Індуцибельна ізоформа гемоксигенази - ГО-1 (32 кДа) широко представлена у тканинах органів ссавців, а її вміст у багатьох клітинних системах регулюється з надходженням відновленого гемму [38]. ГО-1 обмежено експресується за умов норми, але швидкість її експресії значно підвищується при дії таких агентів, як гем [70], гемоглобін [58], вільні радикали кисню [28, 29], оксид азоту та пероксинітрит [23, 28, 29, 59], металопорфірини, іони важких металів, цитокіни [79], ендотоксини [70], пірогени, ксенобіотики, деякі гормони, ультрафіолетове випромінювання, арсеніт натрію [26, 40, 95], гіпоксія або гіпероксія [10, 23, 32, 43, 47, 57, 71]. Оскільки ГО-1 може бути індукована тепловим шоком, деякі автори вважають її стресовим білком теплового шоку - HSP32 [7, 44, 47, 50, 83]. І хоча функції ГО-1 як стресового білка-шаперона ще не вивчено, вже доведено, що її експресія захищає клітини від окисного стресу [49, 100].

Свідчення про те, що індукція ГО-1 у стресових ситуаціях відіграє позитивну роль не є новими. Ще у 1992 р. Nath та співавт. довели, що фармакологічне пригнічення активності ГО-1 у щурів спричинює обструкцію ниркових каналців та розвиток гострої ниркової недостатності через надлишок гемму [62]. Використовуючи дві експериментальні моделі, автори оцінювали роль ГО-1 при гострій нирковій недостатності, викликаній надлишком гемму або гемопротеїнів [62, 64]. Вони довели, що через 15 діб після ін'єкції гіпертонічного розчину гліцеролу, який викликає руйнування м'язових клітин з наступним вивільненням міоглобіну, а потім гемму, у гомозиготних мишей, позбавлених гена ГО-1 (ГО-1 -/-) розвивалася гостра ниркова недостатність із 100 % смертністю. На відміну від цього у мишей, так званого, "дикого типу", у яких ГО-1 була попередньо індукована та здатна до руйнування гемму, за тих же умов розвивалася гостра ниркова недостатність середнього ступеня тяжкості без летального закінчення. Ці спостереження підтвердилися при використанні методу прямої

внутрішньовенної інфузії гемоглобіну. І у цьому випадку в мутантних мишей, позбавлених функціонуючого гена ГО-1, розвивалася гостра ниркова недостатність та рееструвалася значна смертність, у той час, як миші "дикого типу" були толерантними до тих самих доз гемоглобіну.

Важливість біологічної активності ГО-1, а також її індукції найбільш чітко продемонстрована на прикладі таких патологічних станів, як затримка росту, анемії та накопичення заліза у тканинах, що спостерігаються у мишей з дефіцитом ГО-1 [76]. У той час коли миші, позбавлені гена ГО-2 (ГО-2 -/-), швидко ростуть та розвиваються, більша частина мишей, позбавлених функціонуючого гена ГО-1, характеризується затримкою росту, аномаліями розвитку та не доживає до дорослого стану, а ті, що вижили, гинуть переважно у віці 40 тиж [4]. У дорослих мишей цього типу при старінні в нирках та особливо у печінці спостерігається накопичення заліза, посилення хронічного запалення, яке характеризується гепатоспленомегалією, гломерулонефритом та перитонітом. Клітини тканин, отримані від таких тварин, більш чутливі до окисного стресу, індукованого ендотоксином. Нещодавно з'явилося перше повідомлення про подібні аномалії розвитку у 6-річного пацієнта з недостатністю ГО-1 [102]. У хворого разом із значною затримкою росту спостерігалася персистуюча гемолітична анемія, яка характеризувалася внутрішньосудинним гемолізом з парадоксальним підвищенням у плазмі крові концентрації гаптоглобіну та низьким вмістом білірубину, а також порушеннями згортання крові та фібринолізу.

У літературі є відомості про те, що ГО-1 може функціонувати як важлива цитопротективна молекула [13, 20, 68]. Показано [105], що ГО-1 бере участь у захисті клітин від пошкоджень, викликаних ішемією-реперфузією. Після 30-хвилинної ішемії та наступної 120-хвилинної реперфузії в ізольованих серцях трансгенних мишей рееструвалося погіршення відновлення серцевих функцій та збільшення розміру ділянки інфаркту порівня-

но з контролем. При використанні методу Western blot-аналізу було виявлено 40 % зниження білка ГО-1 у серцях гетерозиготних трансгенних мишей, позбавлених гена ГО-1 (ГО-1 +/-) порівняно з контролем, яким були миші так званого “дикого типу”. Попереднє застосування антиоксидантів призводило лише до часткового відновлення функції сердець після ішемії – реперфузії. Навіть прекодиціювання, яке робить серця стійкими до наступної летальної ішемії, не змогло адаптувати серця мишей, позбавлених ГО-1, до умов ішемії - реперфузії. У досліджах з використанням моделі ішемії - реперфузії ізольованого серця, проведених у нашому відділі, також було показано, що інгібування ГО-1 попереднім застосуванням специфічного інгібітора ГО - цинку протопорфірину IX, призводить до зниження частоти серцевих скорочень, погіршення скоротливої функції серця, підвищення тиску у коронарних судинах та зменшення вмісту білірубину у перфузаті. Після ішемії - реперфузії майже у всіх серцях спостерігався розвиток фібриляції шлуночків (Кукоба Т.В. та співавт., неопубліковані дані). Ssonka та співав. [17] на моделі ішемії - реперфузії ізольованих сердець тварин з діабетом показали, що при реперфузії адекватна експресія ГО-1 існує лише в серцях без фібриляції шлуночків. Експресія мРНК ГО-1 у серцях з фібриляцією була суттєво знижена. Pataki та співав. [72], використовуючи метод Northern blot-аналізу, оцінювали залежність фібриляції шлуночків, індукованої реперфузією від експресією мРНК ГО-1. Після ішемії - реперфузії у серцях без фібриляції шлуночків також спостерігалася майже чотирикратна експресія мРНК ГО-1 порівняно з неішемізованими контрольними серцями. В серцях з фібриляцією шлуночків експресія мРНК ГО-1 не спостерігалася. Автори зробили припущення, що втручання, яке здатне посилювати експресію мРНК ГО-1 та активність ферменту, може попереджувати фібриляції шлуночків. До аналогічних висновків прийшли Ndisang та співав. [65], які показали, що попереднє зас-

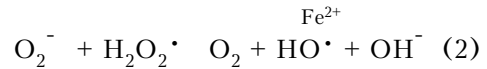
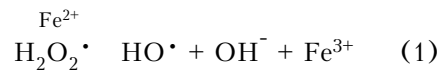
тосування специфічного індуктора ГО-1 - геміну посилює експресію й активність ГО-1 і виявляє кардіопротективну дію. У досліджах *in vitro* автори довели, що обробка сердець специфічним антигеном викликає позитивний інотропний та хронотропний ефекти, коронарноконстрикцію та підвищення кількості гістаміну в перфузаті. При попередньому використанні геміну наступне застосування антигена не впливало на частоту та силу серцевих скорочень, коронарний відтік значно посилювався, а вивільнення гістаміну зменшувалося. Застосування інгібітора ГО-1 цинку протопорфірину IX за 6 год до ін'єкції геміну повністю блокувало цей захисний ефект. Цікаві дані отримали Yet та співав. [104], які, використовуючи різні рівні експресії ГО-1, показали, що у відповідь на дію гіпоксії у трансгенних мишей, позбавлених гена ГО-1, при ішемії - реперфузії розвиваються інфаркти у правому шлуночку серця, і що їх кардіоміоцити більшою мірою підлягають впливу окисного стресу. Експресія ГО-1 у кардіоміоцитах захищає їх від ішемічних та реперфузійних пошкоджень, поліпшуючи відновлення серцевих функцій. Підтвердження цих даних отримано і в хронічних досліджах з перев'язкою коронарних судин Nangaishi та співав. [34], які показали посилення експресії ГО-1 через 24 год після початку реперфузії. Значне посилення експресії було відмічено у моноцитах/макрофагах та фібробластах. Автори також довели, що попередня індукція ГО-1 геміном зменшує пошкодження міокарда, які виникають при ішемії - реперфузії. Внутрішньоочеревишна ін'єкція геміну (30 мг/кг) за дві доби до операції з перев'язування судин викликала приблизно трикратне посилення експресії ГО-1 у серцях та суттєво знижувала розмір ділянки інфаркту. Як і в експериментах інших дослідників ці позитивні зміни не спостерігалися при попередньому застосуванні інгібітора ГО-1. Таким чином, слід вважати, що: по-перше, при ішемії - реперфузії міокарда відбувається експресія індукційної ізоформи гемоксигенази та, очевидно, підсилення утворення

її похідних; по-друге, цей процес, певною мірою, призводить до захисту серця від пошкоджувальної дії ішемії та реперфузії. Захисну дію індукції ГО-1 показано також при ішемії - реперфузії нирок [44, 49]. У літературі також є відомості про протективну дію ГО-1 у легенях. Індукція ГО-1 показано при астмі, гострому запаленні легень, хронічних обструктивних захворюваннях легень та плевриті [36, 41, 69, 101, 102]. Більшість дослідників у цих випадках насамперед підкреслюють цитопротективні ефекти, які супроводжують індукцію ГО-1. In vitro при використанні моделей окисного стресу зі стійкою експресією ГО-1 в епітеліальних клітинах легень, Lee та співав. [41] довели підвищення резистентності клітин епітелію легень до гіпероксичних пошкоджень. На подібний захисний ефект вказує Suttner та співав. на клітинах легень ембріонів щурів, що піддавалися впливу гіпероксії [91]. Yamada та співав. на культурі епітеліальних клітин трахеї людини також показали, що індукція ГО-1, що виникає при застосуванні геміну, забезпечує захист клітин від окисних пошкоджень, викликаних перекисом водню, вірогідно через дію продукту ГО - білірубину [100].

При поясненні захисної дії експресії ГО-1 розглядається декілька механізмів: 1 - видалення геміну, який має прооксидантні властивості, призводить до зменшення утворення гідроксильного радикалу \cdot , таким чином, забезпечує зменшення пошкодження клітин; 2 - монооксид вуглецю, діючи як вазодилатор [30, 39, 92, 99], може відігравати важливу роль у підтриманні цілісності клітин та збереженні їх функцій при таких патологічних станах, як ішемія [47]; 3 - білівердин та білірубін мають антиоксидантні властивості та діють як ефективні пастки вільних радикалів [4, 88].

Стосовно першого механізму, відомо, що вихід іонів вільного заліза на першому етапі руйнування геміну може призводити до посилення процесів перекисного окиснення ліпідів [71, 96]. Два вільних електрони Fe^{2+} мають здатність сприяти утворенню найбільш реакційного гідроксильного радикалу ($HO\cdot$),

каталізуючи реакції Фентона (1) та Хабер - Вайса (2):



Ізоляція Fe^{2+} у залізозапасуючому білку феритині дозволяє безпосередньо знижувати прооксидантний стан клітини за допомогою швидкого видалення іонів вільного заліза [3, 5]. Eisenstein та співав. виявили, що вміст феритину підвищується з посиленням активності ГО-1 та знижується при її інгібуванні [25]. Vile та Tyrrel [95] показали, що при окисному стресі, який викликається ультрафіолетовим випромінюванням, вміст феритину підвищується, а Balla зі співавт. [3], також на моделі окисного стресу, показали, що індукція синтезу феритину має цитопротективний характер. Otterbein та співав. [70] з'ясували, що при блокаді утворення феритину екзогенним хелатором заліза - дезфероксаміном, захисного ефекту при індукції ГО-1 не спостерігається. З інших повідомлень [4, 5] дізнаємося, що експресія ГО-1 також посилює її взаємодію з так званою "Fe-АТФ-азою" ендоплазматичного ретикулума. Цей недавно виявлений специфічний переносник заліза, що, вірогідно, належить до Р-типу АТФ-аз, локалізується разом з ГО-1 та, як вважають, обмежує внутрішньоклітинний вміст заліза, як тільки посилюється активність ГО-1. Такий лімітуючий ефект може бути особливо важливим при підвищенні вмісту геміну, який, у свою чергу, призводить до посилення активності ГО-1 і, таким чином, - до генерації високих концентрацій внутрішньоклітинного вільного заліза. Здатність клітин експресувати ГО-1 та посилювати її взаємодію з "Fe-АТФ-азою" для зниження вмісту заліза нещодавно дозволила деяким дослідникам припустити існування важливого антиапоптотичного ефекту ГО-1 [11, 74, 84].

Інший продукт ГО - монооксид вуглецю (CO) здавна вважався токсичним аген-

том, оскільки він перешкоджає надходженню кисню у клітини та тканини. Ще у 1857 р. Claude Bernard описав спорідненість СО до гемоглобіну і, таким чином, ініціював дослідження, які дали змогу віднести СО до категорії отрут та токсинів, куди пізніше було зараховано миш'як, нікотин та опій. Лише у 1927 р. Nicloux установив, що СО може утворюватися в організмі. Перші доведення впливу СО на судини було представлено Duke та Killick ще у 1952 р. [24]. Автори показали що за наявності СО спостерігається зниження опору легневих судин, однак до початку 90-х років минулого сторіччя не було відомо, що розширення судин, індуковане СО, може відігравати фізіологічну роль. У 1970 р. Нью-йоркська Академія наук провела симпозиум, який було присвячено фізіологічним ефектам СО, однак і тоді останній розглядався переважно як токсичний агент. І лише в останні роки виявлено важливі фізіологічні властивості цієї субстанції, яка досить довго розглядалася лише з негативного боку. При високих концентраціях СО є смертельно токсичним. Однак останні дослідження [86] довели, що в дуже низьких концентраціях [89] СО має інші впливи на функції клітин, що підкреслює необхідність перегляду його ролі.

Деякі автори засвідчують, що активація ГО є одним із основних шляхів утворення СО в організмі та що ця субстанція може регулювати судинний тонус, а також виконувати роль нейротрансмітера [15, 30, 80, 82, 86, 94]. Є нові докази того, що СО, подібно до оксиду азоту (NO), котрий діє як сигнальна молекула, також може виконувати важливі біологічні функції [15, 30, 82, 99]. Ефекти СО опосередковуються через активацію розчинної гуанілатциклази за допомогою зв'язування СО з гемовою частиною цього ферменту та наступним утворенням цГМФ, стимуляцію різних типів калієвих каналів та інгібування цитохром Р450-залежної системи монооксигенази у гладеньком'язових клітинах судин [9, 15, 30, 61; 99]. Однак ефекти СО на судини у 50-100 разів менш потужні,

ніж такі самі у NO, що також ґрунтуються на здатності активувати розчинну гуанілатциклазу – спільного медіатора цих молекул у модуляції розслаблення гладеньком'язових клітин та розширенні судин [4, 99]. Проте слід зазначити, що відносно менша здатність СО зв'язувати гуанілатциклазу може бути значною мірою компенсована, оскільки NO надзвичайно реактивний та лабільний, а СО хімічно більш стабільний. На відміну від NO, СО взаємодіє виключно з гемом і, таким чином, може накопичуватися у клітині. Слід також враховувати і взаємодію NO та СО, яка може давати свій внесок у регуляцію тонусу судин. Показано, що NO активує ГО, стимулюючи утворення СО. Однак СО, у свою чергу, може інактивувати NO-синтазу, викликаючи зменшення утворення NO [18, 92, 99]. У роботі Хуе та співав. на клітинах трансгенних мишей, позбавлених генів нейрональної NO-синтази та ГО-2 (nNOS(-/-) та ГО-2(-/-)), показано, що без утворення СО система оксиду азоту не може нормально функціонувати, тоді як застосування екзогенного СО відновлює її діяльність [106]. СО також може мати такі протизапальні властивості, як пригнічення активності та агрегації тромбоцитів через активацію гуанілатциклази та утворення цГМФ. Крім того показано, що застосування екзогенного СО у дуже низьких концентраціях може проявляти захисний вплив при моделюванні патологічних процесів у легенях мишей та щурів [67, 69]. В останні роки також з'явилися повідомлення, що антиапоптогенна дія ГО-1 також пов'язана з ефектами СО [8, 73].

Ще одним шляхом цитопротективної дії ГО є утворення та вплив білівердину та білірубину. Редокс-цикли білірубину можуть бути пастками для реактивних видів кисню, захищаючи клітини від окисного стресу. Білірубін - потужний антиоксидант, який взаємодіє з вільними радикалами кисню з утворенням білівердину. Фермент білівердинредуктаза швидко відновлює його до білірубину, використовуючи НАДН або НАДФН як донор електронів (рис.2.). Білірубін є найпошире-

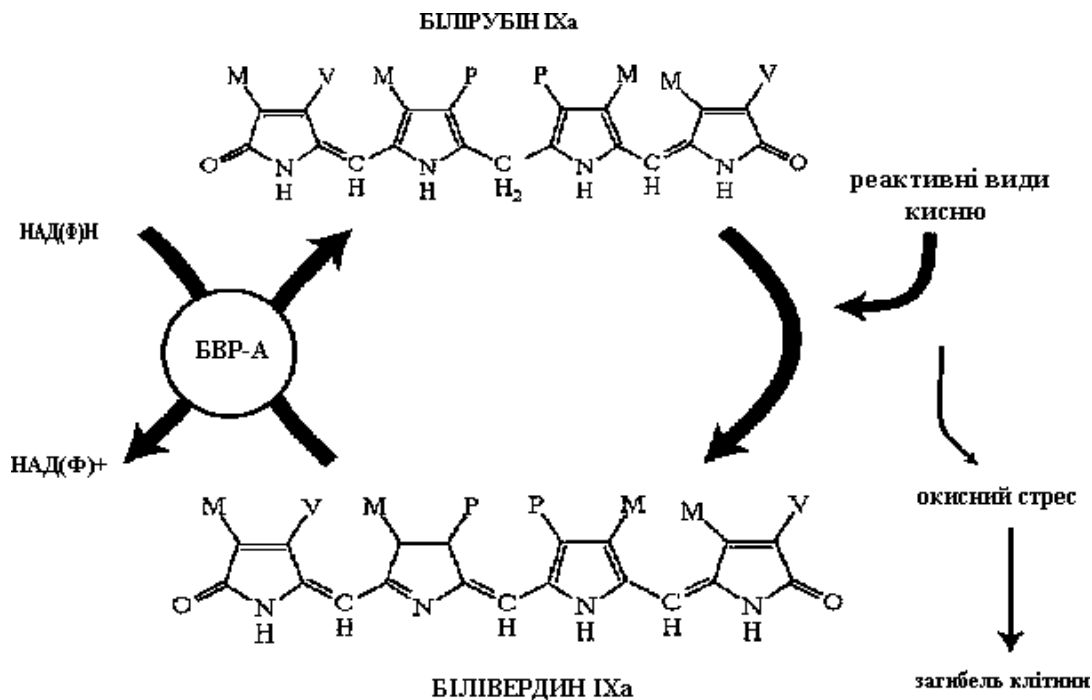


Рис. 2. Участь редокс-циклів білірубіну у захисті клітин від окисного стресу [4]: БВР-А – білівердинредуктаза А, М – метил, V – вініл, Р – пропіонова кислота.

нішим антиоксидантом у тканинах ссавців, він складає найбільшу частину антиоксидантної активності плазми крові людини [33]. За даними Stocker та співавт. цей продукт гемоксигеназної реакції у мозку проявляє потужні антиоксидантні властивості, діючи як скавенджер радикалів кисню та не поступаючись за ефективністю α -токоферолу [88]. Однак білірубін також відомий як потенційно токсичний агент, який накопичується у плазмі крові новонароджених та викликає у них церебротоксичну ядерну жовтяницю. Але з іншого боку, жовтяниця новонароджених може мати захисний ефект при першому контакті дитини з нестерильним середовищем [33, 55]. Vachharajani та співавт. [93] в експериментах з посиленням експресії ГО-1 у різних судинах при використанні ліпополісахариду та застосуванні білівердину довели, що кінцевий продукт перетворення білівердину – білірубін може моделювати запальний процес. У праці Clark та співавт. показано, що індукція ГО-1 та пов'язане з нею підвищення вмісту

кардіального білірубіну захищають міокард від ішемічно - реперфузійних пошкоджень, зменшуючи розмір інфаркту та покращуючи відновлення серцевих функцій. Крім того, екзогенний білірубін у концентрації 100 нмоль/л суттєво поліпшував відновлення серцевих функцій, зменшував розмір інфаркту та пошкодження мітохондрій при реперфузії [14]. Дані цих авторів переконливо доводять важливість ролі деривату ГО-1 - білірубіну у захисті міокарда від реперфузійних пошкоджень. За даними Baranano [4] білірубін у наномольній концентрації захищає нервові клітини від окиснювальних пошкоджень при їх культивуванні з мікромолярними концентраціями перекису водню. Doge та співавт. також показали, що білірубін проявляє цитопротективні властивості при використанні моделі окисного пошкодження нейронів перекисом водню [21].

Водночас слід зазначити, що механізми, за допомогою яких активація ГО-1 та її похідні можуть опосередковувати свої цитопротек-

тивні властивості, поки що остаточно не з'ясовані. Тому дослідження ролі каталітичних продуктів ГО, які названо вище, можуть бути перспективними.

Слід також зазначити, що було б помилковим вважати що експресія ГО-1 має виключно позитивне значення. Її посилення при патологічних станах, які вважаються потенційно пошкоджувальними, лишає відкритим питання про функціональну роль цього ферменту та його участь у розвитку захворювань [81]. Відомо, що посилення індукції ГО-1 супроводжує гостру ниркову недостатність [62, 63], атеросклероз [84, 97], ішемію міокарда та захворювання серцево-судинної системи [52], гіпертензію [37], ішемію - реперфузію та відторгнення трансплантата [1, 87], пошкодження спинного мозку [53], хворобу Альцгеймера [77, 85], сепсис та ендотоксемію [22, 103], гострий панкреатит [83], СНІД [42], гіпероксичні пошкодження легень [41], гіпоксичні пошкодження [10], астму [36], хронічні обструктивні захворювання легень [10], залізодефіцитну анемію [76], плеврит [102], ретинопатії [12], шлунково-кишкові захворювання [35], рак [19] та захворювання ендокринної системи [35]. Geddes та співав. [31] на нейронах гіпокамп показали, що експресія мРНК ГО-1 посилюється після короткої глобальної ішемії, у той час, як рівень експресії ГО-2 не змінюється навіть після тривалої ішемії. Автори припускають, що посилення експресії ГО-1 після ішемії може брати участь не лише у захисті клітин від окисного стресу, але також сприяти наступній деградації нейронів. Однією з важливих особливостей дії ГО-1, безперечно, є видалення надлишкової кількості гему, який вивільнюється з гемопротейнів при різних патологічних станах. Оскільки вільний гем має потужні цитотоксичні властивості [2], руйнування цієї молекули гемоксигеназою є важливим фізіологічним процесом, який слугує для його детоксикації у клітинах. Однак дія ГО-1, вірогідно, цим не обмежується. Її складність визначається двояким ефектом кінцевих продуктів реакцій катаболізму гему. Ок-

рім наведених позитивних ефектів СО та білірубіну, кожний із них має й інші властивості. Як уже згадувалося, іони вільного заліза (Fe^{2+}) не лише індують експресію феритину, а й потенціюють утворення вільних радикалів [96]. Але чи є вивільнення Fe^{2+} шкідливим чи ні, в остаточному підсумку, залежить від нестійкого балансу між двома факторами – кількістю Fe^{2+} , що утворюється при руйнуванні гему, та індукцією апоферитину. Монооксид вуглецю, який є необхідним учасником сигнальної трансдукції та потенційним вазодилататором, з іншого боку, може блокувати гемопротейни [27]. Антиоксидант білірубін за деяких обставин порушує цілісність біомембран та стає цитотоксичним [55]. Як свідчать дані літератури, така подвійність характеризує всі функціональні властивості ГО-1 (рис. 3), тому для кожного конкретного випадку важко прогнозувати кінцевий результат посилення експресії та активності ГО-1. Очевидно, це залежить від стану клітини та рівня експресії ГО-1. Підтвердженням цього припущення слугують експерименти Suttner та Dennerly [90], які досліджували вплив різних рівнів експресії ГО-1. Вони з'ясували, що низькі її рівні (у 2-5 разів вище від контролю) мають протективні наслідки; помірне посилення експресії ферменту (у 10-15 разів) не впливає на пошкодження клітин, які спричинюються, зокрема гіпоксією, а надмірне її посилення (більш ніж у 15 разів) фактично збільшує пошкодження. Крім того, автори довели, що надмірні рівні експресії ГО-1 є причиною супутнього збільшення кількості внутрішньоклітинного вільного заліза. Таким чином, помірна індукція ГО-1 може бути позитивною для виживання клітини, тоді як надмірна індукція ГО-1, навпаки, може змінювати її ефекти на протилежні. При використанні експериментальних моделей гострої ниркової недостатності Nath та співавт. [64] показали, що посилення експресії ГО-1 в 2-4 рази від контролю є діапазоном захисної дії. Однак чи є ці рівні експресії ГО-1 протективними при інших патологічних ста-

- oxide synthase // Transplantation. – 1996. – **61**, № 1. – P. 93-98.
2. Balla J., Jacob H.S., Balla G. et al. Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: induction of sensitization and desensitization to oxidant damage // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1993. – **90**, № 20. – P. 9285-9289.
 3. Balla G., Jacob H.S., Balla J. Induction of endothelial ferritin: a cytoprotective antioxidant stragtagem of the vessel wall // J. Biol. Chem. – 1992. – **267**, № 25. – P. 18148-18153.
 4. Baracano D.E., Snyder H.H. Neural roles for heme oxygenase: Contrasts to nitric oxide synthase // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2001. – **98**, Issue 20, September 25. – P. 10996-11002.
 5. Baracano D.E., Wolosker H., Bae B.-II. et al. Mammalian Iron ATPase Induced by Iron // J. Biol. Chem. – 2000. – **275**, Issue 20, May, 19. – P. 15166-15173.
 6. Battish R., Cao G-Y., Lynn R.B. et al. Heme Oxygenase-2 distribution in anorectum: colocalisation with neuronal nitric oxide synthase // Amer. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2000. – **278**. – P. G 148-G155.
 7. Benjamin I.J., McMillan D.R. Stress (Heat Shock) Proteins Molecular Chaperones in Cardiovascular Biology and Disease // Circulat. Res. – 1998. – **83**, № 2. – P. 117-132.
 8. Brouard S., Otterbein L.E., Anrather J. et al. Carbon Monoxide Generated by Heme Oxygenase 1 Suppresses Endothelial Cell Apoptosis // J. Exp. Med. – 2000. – **192**, № 7. – P. 1015-1026.
 9. Cardell L.O., Lou Y.P., Takeyama K. et al. Carbon monoxide, a cyclic GMP-related messenger, involved in hypoxic bronchodilation in vivo // Pulm. Pharmacol. Therap. – 1998. – **11**, № 4. – P. 309-315.
 10. Carraway M.S., Ghio A.J., Carter J.D. et al. Expression of heme oxygenase-1 in the lung in chronic hypoxia // Amer. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. – 2000. – **278**, № 4. – P. L806-L812.
 11. Chen K., Gunter K., Maines M.D. Neurons over-expressing heme oxygenase-1 resist oxidative stress-mediated cell death // J. Neurochem. – 2000. – **75**, № 1. – P. 304-313.
 12. Chen W., Hunt D.M., Lu H. et al. Expression of antioxidant protective proteins in the rat retina during prenatal and postnatal development // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1999. – **40**, № 3. – P. 744-751.
 13. Choi, A. M.K. Heme Oxygenase-1 Protects the Heart // Circulat. Res. – 2001. – **89**, July, 20. – P. 105-107.
 14. Clark J.E., Foresti R., Sarathchandra P. et al. Heme oxygenase-1-derived bilirubin ameliorates posts ischemic myocardial dysfunction // Amer. J. Physiol. – 2000. – **278**, Issue 2. – P. H643-H651.
 15. Coceani F. Carbon Monoxide in Vasoregulation. The Promise and the Challenge // Circulat. Res. – 2000. – **86**, № 12. – P. 1184 – 1186.
 16. Cruse I., Maines M.D. Evidence suggesting that the two forms of heme oxygenase are products of different genes // J. Biol. Chem. – 1988. – **263**, № 7. – P. 3348-3353.
 17. Csonka C., Varga E., Kovacs. P. et al. Heme oxygenase and cardiac function in ischemic/reperfused rat hearts // Free Rad. Biol. Med. – 1999. – **27**, № 1-2. – P. 119-126.
 18. Ding Y., McCoubrey W.K., Maines M.D. Interaction of heme oxygenase-2 with nitric oxide donors // Eur. J. Biochem. – 1999. – **264**, № 9. – P. 854-861.
 19. Doi K., Akaike T., Fujii S. et al. Induction of haem oxygenase-1 nitric oxide and ischaemia in experimental solid tumours and implications for tumour growth // Brit. J. Cancer. – 1999. – **80**, № 12. – P. 1945-1954.
 20. Dong Z., Lavrovsky Y., Venkatachalam M.A. et al. Heme Oxygenase-1 in Tissue Pathology // Amer. J. Phatol. – 2000. – **156**, № 5. – P. 1485-1488.
 21. Dorï S., Takahashi M., Ferris C.D. et al. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury // Neurobiology. – 1999. – **96**, Issue 5, March 2. – P. 2445-2450.
 22. Downard P.J., Wilson M.A., Spain D.A. et al. Heme oxygenase-dependent carbon monoxide production is a hepatic adaptive response to sepsis // J. Surg. Res. – 1997. – **71**, № 1. – P. 7-12.
 23. Durante W., Kroll M.H., Christodoulides N. et al. Nitric Oxide Induces Heme Oxigenase-1 Gene Expression and Carbon Monoxide Production in Vascular Smooth Muscle Cells // Circulat. Res. – 1997 – **80**, № 4. – P. 557-564.
 24. Duke H.N., Killick E.M. Pulmonary vasomotor responses of isolated perfused cat lungs to anoxia // J. Physiol. – 1952. – **117**. – P. 303-316.
 25. Eisenstein R.S., Garcia-Mayol D., Pettingell W. et al. Regulation of ferritin and heme oxygenase in rat fibroblasts by different forms of iron // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – **88**, № 2. – P. 688-692.
 26. Elbirt K.K., Whitmarsh A.J., Davis R.J. et al. Mechanism of Sodium Arsenite-mediated Induction of Heme Oxygenase-1 in Hepatoma Cells. Role of mitogen-activated protein kinases // J. Biol. Chem. – 1998. – **273**, Issue 15, April 10. – P. 8922-8931.
 27. Ernst A., Zibrak J.D. Carbon monoxide poisoning // N. Engl. J. Med. – 1998. – **339**, № 22. – P. 1603-1608.
 28. Foresti R., Clark J.E., Green C.J. et al. Thiol compounds interact with nitric oxide in regulating heme oxygenase-1 induction in endothelial cells. Involvement of superoxide and peroxy nitrite anions // J. Biol. Chem. – 1997. – **272**, Issue 7. – P. 18411-18417.

29. Foresti, R., Sarathchandra P., Clark J.E. et al. Peroxynitrite induces haem oxygenase-1 in vascular endothelial cells: a link to apoptosis // *Biochem. J.* – 1999. – **339**, May 1 (Pt 3). – P. 729–736.
30. Furchgott R.F., Jothianandan D. Endothelium-dependent and independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light // *Blood. Vessels.* – 1991. – **28**, № 1–3. – P. 52–61.
31. Geddes J.W., Pettigrew L.C., Holtz M.L. et al. Permanent focal and transient global cerebral ischemia increase glial and neuronal expression of heme oxygenase-1, but not heme oxygenase-2, protein in rat brain // *Neurosci. Lett.* – 1996. – **210**, № 3. – P.205–208.
32. Gong P., Hu B., Stewart D. et al. Cobalt induces heme oxygenase-1 expression by a hypoxia-inducible factor-independent mechanism in Chinese hamster ovary cells: regulation by Nrf2 and MafG transcription factors // *J.Biol.Chem.*–2001. – **276** (29), № 8 – P. 27018–27025.
33. Gopinathan V., Miller N.J., Milner A.D. et al. Bilirubin and ascorbate antioxidant activity in neonatal plasma // *FEBS Lett.* – 1994. – **349**, № 2. – P. 197–200.
34. Hangaishi M, Ishizaka N, Aizawa T. et al. Induction of heme oxygenase-1 can act protectively against cardiac ischemia/reperfusion in vivo // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2000. – **279**, № 2. – P. 582–588.
35. Henningsson R., Alm P., Lundquist I. Occurrence and putative hormone regulatory function of a constitutive heme oxygenase in rat pancreatic islets // *Amer. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 1997. – **273**, № 2 (Pt 1). – P. C703–C709.
36. Horvath I., Donnelly L.E., Kiss A. et al. Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress // *Thorax.* – 1998. – **53**, № 8. – P. 668–672.
37. Ishizaka N., de Leon H., Laursen J.B. et al. Angiotensin II-induced hypertension increases heme oxygenase-1 expression in rat aorta // *Circulation.* – 1997. – **96**, № 6. – P. 1923–1929.
38. Jandl J.H. Physiology of red cells. – In: *Blood. – textbook of hematology* / Ed. J.H.Jandl. – Boston: Mass, 1987. – P. 89–92.
39. Johnson R.A., Lavesa M., Askari B. et al. A heme oxygenase product, presumably carbon monoxide, mediates a vasodepressor function in rats // *Hypertension.* – 1995. – **25**, №2. – P.166–169.
40. Keyse S.M. Tyrrell R.M. Heme oxygenase is the major 32-KDA stress protein induced in human skin fibroblasts by UVA radiation, hydrogen peroxide, and sodium arsenite // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1989. – **86**, № 1. – P. 99–103.
41. Lee P.J., Alam J., Wiegand G.W. et al. Over-expression of heme oxygenase-1 expression in human pulmonary epithelial cells results in cell growth arrest and increased resistance to hyperoxia // *Ibid.* – 1996. – **93**, № 19. – P. 10393–10398.
42. Levere R.D., Staudinger R., Loewy G. et al. Elevated levels of heme oxygenase activity and mRNA in peripheral blood adherent cells of acquired immunodeficiency syndrome patients // *Amer. J. Hematol.* – 1993. – **43**, № 1. – P. 19–23.
43. Llesuy S.F., Tomaro M.L. Heme oxygenase and oxidative stress. Evidence of involvement of bilirubin as physiological protector against oxidative damage // *Biochim. and Biophys. Acta.* –1994. – **1223**, № 1. – P. 9–14.
44. Maines M.D., Mayer R.D., Ewing J.F. et al. Induction of kidney heme oxygenase-1 (HSP32) mRNA and protein by ischemia/reperfusion: possible role of heme as both promotor of tissue damage and regulator of HSP32 // *J.Pharmacol. Exp. Therap.* 1993. – **264**, № 1. – P. 457–462.
45. Maines M.D. Heme Oxygenase: Clinical Applications and Functions. Inc. Boca Ration, FL: Press CRC, – 1992. – 266 p.
46. Maines M.D., Panahian N. The heme oxygenase system and cellular defense mechanisms. Do HO-1 and HO-2 have different functions? // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2001. – **502**, № 2. – P. 49–72.
47. Maines M. D. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1997. – **37**, № 1. – P. 517–554.
48. Maines M.D., Trakshel G.M. Kuttly R.K. Characterization of two constitutive forms of rat liver microsomal heme oxygenase: Only one molecular species of the enzyme is inducible // *J. Biol. Chem.* – 1986. – **261**, № 1. – P. 411–419.
49. Maines M.D., Raju V.S., Panahian N. Spin Trap (N-t-butyl-a-phenylnitron)-Mediated Supra-induction of Heme Oxygenase-1 in Kidney Ischemia / Reperfusion Model: Role of the Oxygenase in Protection against Oxidative Injury // *Pharmacology.* – 1999. – **291**, № 2. – P. 911–919.
50. Marber M. S., Latchman D. S., Walker J. M. et al. Cardiac stress protein elevation 24 hours after brief ischemia or heat stress is associated with resistance to myocardial infarction // *Circulation.* – 1993. – **88**, № 3. – P. 1264–1272.
51. Marks G.S. Heme oxygenase: the physiological role of one of its metabolites, carbon monoxide and interactions with zinc protoporphyrin, cobalt protoporphyrin and other metalloporphyrins // *Cell. Mol. Biol.* – 1994. – **40**, № 7. – P. 863–870.
52. Maulik N., Sharma H.S., Das D.K. Induction of the haem oxygenase gene expression during the reperfusion of ischemic rat myocardium // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 1996. – **28**, № 6. – P. 1261–1270.

53. Mauter A.E., Kim D.H., Sharp F.R. et al. Induction of heme oxygenase-1 (HO-1) in the contused spinal cord of the rat // *Brain Res.* - 1998. - **795**, № 1-2. - P. 17-24.
54. McCoubrey W.K., Huang T.J., Maines M.D. Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3 // *Eur. J. Biochem.* - 1997. - **247**, № 2. - P. 725-732.
55. Mireles L.C., Lum M.A., Dennery P.A. Antioxidant and cytotoxic effects of bilirubin on neonatal erythrocytes // *Pediatr. Res.* 1999. - **45**, № 3. - P. 355-436.
56. Moray R. A relation of persons killed with subterranean damps // *Phil. Trans. Roy. Soc. London.* - 1665. - 1. - P. 44-45.
57. Motterlini R., Foresti R., Bassi R. et al. Endothelial Heme Oxygenase-1 Induction by Hypoxia // *J. Biol. Chem.* - 2000. - **275**, Issue 18, № 5. - P. 13613-13620.
58. Motterlini R., Foresti R., Intaglietta M. et al. Oxidative-stress response in vascular endothelial cells exposed to acellular hemoglobin solutions // *Amer. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol.* - 1995. - **269**, № 2 (Pt 2). - P. H648-H655.
59. Motterlini R., Foresti R., Intaglietta M. et al. NO-mediated activation of heme oxygenase: endogenous cytoprotection against oxidative stress to endothelium // *Ibid.* - 1996 - **270**, № 1 (Pt 2). - P. H107-H114.
60. Motterlini R., Gonzales A., Foresti R. et al. Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide contributes to the suppression of acute hypertensive responses in vivo // *Circulat. Res.* - 1998. - **83**, № 9. - P. 568-577.
61. Nathanson J.A., Scavone C., Scaloni C. et al. The cellular Na⁺ pump as a site of action for carbon monoxide and glutamate: for long-term modulation of cellular activity // *Neuron.* - 1995. - **14**, № 1. - P. 781-794.
62. Nath K.A., Balla G., Vercellotti G.M. et al. Induction of heme oxygenase is a rapid protective response in rhabdomyolysis in the rat // *J. Clin. Invest.* - 1992. - **90**, № 1. - P. 267-270.
63. Nath K.A., Grande J.P., Croatt A.J. et al. Intracellular targets in heme protein-induced renal injury // *Kidney Int.* - 1998. - **53**, № 1. - P. 100-111.
64. Nath K.A., Haggard J.J., Croatt A.J. et al. The indispensability of heme oxygenase-1 (HO-1) in protecting against acute protein-induced toxicity in vivo // *Amer. Pathol.* - 2000. - **156**, № 5. - P. 1527-1535.
65. Ndisang J.F., Wang R., Vannacci A. et al. Haeme oxygenase-1 and cardiac anaphylaxis // *Brit. J. Pharmacol.* - 2001. - **134**, № 8. - P. 1689-1696.
66. Neuzil J., Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation // *J. Biol. Chem.* - 1994. - **269**, № 24. - P. 16712-16719.
67. Otterbein L.E., Bach F.H., Alam J. et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway // *Natur. Med.* - 2000. - **6**, № 4. - P. 422-428.
68. Otterbein L.E., Choi A.M.K. Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress // *Amer. J. Physiol.* - 2000. - **279**, Issue 6. - P. L1029-L1037.
69. Otterbein L.E., Kolls J.K., Mantell L.L. et al. Exogenous administration of heme oxygenase-1 by gene transfer provides protection against hyperoxia-induced lung injury // *J. Clin. Invest.* - 1999. - **103**, № 7. - P. 1047-1054.
70. Otterbein L., Sylvester S.L., Choi A.M.K. Hemoglobin provides protection against lethal endotoxemia in rats: the role of heme oxygenase-1 // *Amer. J. Respirat. Cell. Mol. Biol.* - 1995. - **13**, № 5. - P. 595-601.
71. Panchenko M.V., Farber H.W., Korn J.H. Induction of heme oxygenase-1 by hypoxia and free radicals in human dermal fibroblasts // *Amer. J. Physiol.* - 2000. - **278**, Issue 1. - P. C92-C101.
72. Pataki T., Bak I., Csonka C. et al. Regulation of ventricular fibrillation by heme oxygenase in ischemic/reperfused hearts // *Antioxid. Redox. Signal.* - 2001. - **3**, № 1. - P. 125-34.
73. Petrache I., Otterbein L.E., Alam J. et al. Heme oxygenase-1 inhibits TNF- α -induced apoptosis in cultured fibroblast // *Amer. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* - 2000. - **278**, Issue 2. - P. 312L-319.
74. Polte T., Abate A., Dennery P.A. et al. Heme oxygenase-1 is a cGMP-inducible endothelial protein and mediates the cytoprotective action of nitric oxide // *Arterioscler. Thromb. Vascular. Biol.* - 2000. - **20**, № 5. - P. 1209-1215.
75. Ponka P., Beaumont C., Richardson D.R. Function and regulation of transferrin and ferritin // *Semin. Hematol.* - 1998. - **35**, № 1. - P. 35-54.
76. Poss K.D., Tonegawa S. Reduced stress defense in heme oxygenase-1 deficient cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1997. - **94**, № 9. - P. 10925-10930.
77. Premkumar D.R., Smith M.A., Richey P.L. et al. Induction of heme oxygenase-1 mRNA and protein in neocortex and cerebral vessels in Alzheimer's disease // *J. Neurochem.* - 1995. - **65**, № 3. - P. 1399-1402.
78. Rattan S., Fan Y.P., Chakder S. Mechanism of inhibition of VIP-induced LES relaxation by heme oxygenase inhibitor zinc protoporphyrin IX // *Amer. J. Physiol.* - 1999. - **276**, № 1 (Pt 1). - P. G138-45.

79. Rizzardini M., Terao M., Falciani F. et al. Cytokine induction of haem oxygenase mRNA in mouse liver. Interleukin-1 transcriptionally activates the haem oxygenase gene // *Biochem. J.* – 1993. – **290**, March 1(Pt 2). – P. 343–347.
80. Rotgers P.A., Vreman H.J., Dennery P.A. et al. Sources of carbon monoxide (CO) in biological system and applications of CO detection technologies // *Semin. Perinatol.* – 1994. – **18**, № 1. – P. 2–10.
81. Ryter S.W., Tyrrell R.M. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties // *Free Rad. Biol. Med.* – 2000. – **28**, № 2. – P. 289–309.
82. Sammut I. A., Foresti R., Clark J.E. et al. Carbon monoxide is a major contributor to the regulation of vascular tone in aortas expressing high levels of haeme oxygenase-1 // *Brit. J. Pharmacol.* – 1998. – **125**, № 7. – P. 1437–1444.
83. Sato H., Siow R.C., Bartlett S. et al. Expression of stress proteins heme oxygenase-1 and -2 in acute pancreatitis and pancreatic islet betaTC3 and acinar AR42J cells // *FEBS Lett.* – 1997. – **405**, № 2. – P. 219–223.
84. Siow R.C.M., Sata H., Mann G.E. Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? // *Cardiovascular. Res.* – 1999. – **41**, № 2. – P. 385–394.
85. Smith M.A., Kutty R.K., Richey P.L. et al. Heme oxygenase-1 is associated with the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease // *Amer. J. Pathol.* – 1994. – **145**, № 1. – P. 42–47.
86. Snyder S.H., Jaffrey S.R., Zakhary R. Nitric oxide and carbon monoxide: parallel roles as neural messengers // *Brain. Res. Rev.* – 1998. – № 2-3. – P. 167–175.
87. Soares M.P., Lin Y., Anrather J. et al. Expression of heme oxygenase-1 can determine cardiac xenograft survival // *Natur. Med.* – 1998. – **4**, № 9. – P. 1073–1077.
88. Stocker R., Yamamoto Y., McDonagh A.F. et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance // *Science.* – 1987. – **235**, Feb. 27 (4792). – P. 1043–1046.
89. Stupfel M., Bouley G. Physiological and biochemical effects on rats and mice exposed to small concentrations of carbon monoxide for long periods // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1970. – **174**, № 1. – P. 342–368.
90. Suttner D.M., Dennery P.A. Reversal of HO-1 related cytoprotection with increased expression is due to reactive iron // *FASEB J.* – 1999. – **13**, № 13. – P. 1800–1809.
91. Suttner D.M., Sridhar K., Lee C.S. et al. P.A. Protective effects of transient HO-1 overexpression on susceptibility to oxygen toxicity in lung cells // *Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 1999. – **276**, № 3 (Pt 1). – P. L443–L451.
92. Thorup C., Jones S.L., Gross S.S. et al. Carbon monoxide induces vasodilation and nitric oxide release but suppresses endothelial NOS // *Amer. J. Physiol.* – 1999. – **277**, Issue 6. – P. F882–F889.
93. Vachharajani T.J., Work J., Sekutz A.C. et al. Heme oxygenase modulates selectin expression in different regional vascular beds // *Amer. J. Physiol. Heart Circulat. Physiol.* – 2000. – **278**, № 5. – P. H1613–H1617.
94. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E. et al. Carbon monoxide: a putative neural messenger // *Science.* – 1993. – **259**, Jan 15 (5093). – P. 381–384.
95. Vile G.F., Tyrrell R.M. Oxidative stress resulting from ultraviolet A irradiation of human skin fibroblasts leads to a heme oxygenase-dependent increase in ferritin // *J. Biol. Chem.* – 1993. – **268**, № 2. – P. 14678–14681.
96. Vreman H.J., Wong R.J., Sanesi C.A. et al. Simultaneous production of carbon monoxide and thiobarbituric acid reactive substances in rat tissue preparations by an iron-ascorbate system // *Can. J. Physiol. and Pharmacol.* – 1998. – **76**, №12. – P. 1057–1065.
97. Wang L.J., Lee T.S., Lee F.Y. et al. Expression of heme oxygenase-1 in atherosclerotic lesions // *Amer. J. Pathol.* – 1998. – **152**, № 3. – P. 711–720.
98. Wang R., Wang Z., Wu L. et al. Reduced Vaso-relaxant Effect of Carbon Monoxide in Diabetes and the Underlying Mechanisms // *Diabetes.* – 2001. – **50**, № 1. – P. 166–174.
99. Wang R. Resurgence of carbon monoxide: an endogenous gaseous vasorelaxig factor // *Can. J. Pharmacol.* – 1998. – **76**, p.1. – P. 1–15.
100. Yamada N., Yamaya M., Okinaga S. et al. Protective Effects of Heme Oxygenase-1 against Oxidant-Induced Injury in the Cultured Human Tracheal Epithelium // *Amer. J. Respirat. Cell. Mol. Boil.*, – 1999. – **21**, № 3. – p. 428–435.
101. Yamada N., Yamaya M., Okinaga S. et al. Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema // *Amer. J. Hum. Genet.* – 2000. – **66**, № 1. – P. 187–195.
102. Yachie A., Niida Y., Wada T. et al. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency // *J. Clin. Invest.* – 1999. – **103**, № 1. – P. 129–135.
103. Yet S.F., Pellacani A., Patterson C. et al. Induction of heme oxygenase-1 expression in vascular smooth muscle cells: a link to endotoxic shock // *J. Biol. Chem.* – 1997. – **272**, № 7. – P. 4295–4301.
104. Yet S.F., Tian R., Layne M.D. et al. Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in trans-genic mice // *Circulat. Res.* – 2001. – **89**, № 7. – P. 168–173.

105. Yoshida T., Maulik N., Ho Y.S. et al. H(mox-1) constitutes an adaptive response to effect antioxidant cardioprotection: A study with transgenic mice heterozygous for targeted disruption of the Heme oxygenase-1 gene // Circulation. – 2001. – **103**, № 12. – P. 1695–1701.
106. Xue L., Farrugia G., Miller S.M. et al. Carbon monoxide and nitric oxide as coneurotransmitters in the enteric nervous system: evidence from genomic deletion of biosynthetic enzymes // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2000. – **97**, № 4. – P.1851–1855.

*Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов до
редакції 16.07.2002*