

УДК 579.017.7

В.И. ДУНАЙ, канд. биол. наук, доцент¹

А.С. ГУБЕЙКО

лаборант кафедры биотехнологии, магистр¹

О.Н. ЖУК, канд. биол. наук,

доцент кафедры биотехнологии¹

¹Полесский государственный университет,

г. Пинск, Республика Беларусь

Статья поступила 30 сентября 2024 г.

NO-СИНТАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОКАРИОТ

В обзорной статье представлен анализ результатов научных исследований о NO-синтазы прокариот (bNOS). Дана общая характеристика bNOS, физиологической роли бактериального монооксида азота (NO) как у прокариот, так и эукариот и основных методов определения NO у прокариот.

Ключевые слова: монооксид азота, бактерии, бактериальная NO-синтаза, NO-синтазная активности, прокариоты.

DUNAI V.I., PhD in Biol. Sc., Associate Professor¹

GUBEYKO A.S., Laboratory Assistant of the Department of Biotechnology¹

ZHUK O.N., PhD in Biol. Sc., Associate Professor¹

¹Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus

NO SYNTHASE ACTIVITY OF PROKARYOTES

The review article presents an analysis of the results of scientific research on prokaryotic NO synthase (bNOS). The article provides a general description of NOS, the physiological role of bacterial nitrogen monoxide (NO) in both prokaryotes and eukaryotes, and methods for determining NO in prokaryotes.

Keywords: nitrogen monoxide, bacteria, bacterial NO synthase (bNOS), NO synthase activity, prokaryotes.

Введение. Монооксид азота (NO) – газообразное соединение без запаха малого размера с высокой проницаемостью и отсутствием заряда, которое проходит через клеточные мембраны, а также субклеточные структуры [1, 2]. Согласно данным литературы, NO – это редокс-активная молекула, которая является универсальным регулятором клеточного (пролиферация, апоптоз) и тканевого метаболизма у организмов разного уровня организации [3, 4]. Классическим путем синтеза монооксида азота у эукариот является синтез NO из L-аргинина NO-синтазами (NOS), а у бактерий – денитрификация [1, 3, 5, 6]. В отличие от эукариот, син-

тез и функции NO у прокариот на сегодняшний день малоизучены.

Цель – обобщить и проанализировать данные исследований NO-синтазной активности прокариот.

Материалы и методы. Анализ научной литературы проведен в научной электронной библиотеке «КиберЛенинка», электронном научном журнале «Российская Академия Естествознания», базе данных PubMed и NIH, научно-информационной социальной сети ResearchGate. По результатам поиска было проанализировано 70 источников литературы за период 1993-2024 гг.

Общая характеристика NO

Монооксид азота (NO) – эндогенный газообразный продукт бактерий, клеток растений и животных, который участвует в многочисленных физиологических процессах клетки: апоптоз, пролиферация, ангиогенез, рост опухолевых клеток и др. [1, 7, 8]. Монооксид азота – соединение без запаха [2, 7]. Малые размеры NO и отсутствие заряда обеспечивают молекуле высокую проницаемость через клеточные мембраны и структуры в клетках [2, 7, 9]. NO – липофильная молекула, которая растворима в H₂O и жирах [7]. Среднее время жизни молекулы NO в клетках организма человека – 5-6 секунд, у крыс – 6,41 секунд, в физрастворе – от 6 до 30 секунд [7, 8, 10]. Один неспаренный электрон монооксида азота на внешней π -орбитали обеспечивает молекулу высокой реакционной способностью по отношению к свободным радикалам [2]. Например, при взаимодействии с O₂, O₃ и F₂ монооксид азота выступает как восстановитель, а для биоорганических соединений NO – как окислитель [2, 7, 11]. Монооксид азота быстро окисляется до нитрита (NO₂⁻), с дальнейшим превращением в водных растворах в нитрат (NO₃⁻) [12-17].

Согласно данным литературы, классическим путем синтеза монооксида азота у млекопитающих является синтез NO из L-аргинина NO-синтазами (NOS), такой путь обнаружен и у бактерий [7, 8].

Характеристика бактериальных NO-синтаз

К настоящему времени NO-синтазы идентифицированы у бактерий видов *Bacillus*, *Deinococcus*, *Geobacillus*, *Lactobacillus*, *Nocardia*, *Sorangium*, *Staphylococcus* и *Streptomyces*, однако генетически эти ферменты охарактеризованы лишь для некоторых из них [18-28]. Выявлено, что у прокариот белки bNOS содержат только оксигеназный домен NOS, но, в отличие от млекопитающих, им для каталитической активности необходим аналог редуктазного домена [29-31]. NOS из бактерий не содержат мотив, связывающий CaM, который есть в NOS эукариот [32]. Каждая субъединица оксигеназного домена образована α -спиралями и β -складками и представляет собой каталитический сайт фермента, который включает в себя аргининовый сайт связывания субстрата, сайт гема и сайт для кофактора [33]. Иссле-

дования показали, что у *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus* при «суженном» состоянии сайты связывания не открыты и субстрат фермента NOS – аргинин – активен [34]. У большинства бактериальных NOS отсутствует тетраэдральный цинковый центр, за исключением NOS у *Streptomyces turgidiscabies*, где один из двух Cys сохраняется, а другой заменяется на His [35, 36]. Бактериальные NOSs также работают как гомодимеры.

Согласно исследованиям, NO-синтаза бактерии *Sorangium cellulosum* (scNOS) является единственной охарактеризованной бактериальной NOS с ковалентно присоединенным редуктазным доменом (NOSred), состоящим из ферредоксинового домена 2Fe₂S, FAD-связывающего мотива и NAD-связывающего мотива [33, 37]. Ген scNOS имеет инвертированную структуру bNOS: домен NOSred расположен на амино-конце белка, домен NOSoxy – на карбоксильном конце белка [33]. Структура scNOS была обнаружена у цианобактерий *Microcoleus vaginatus* и *Crinallium epipsammum* [33, 38, 39].

Выявлена высокая степень гомологии между NOS бактерий и эукариот: 45% составляющих их аминокислот идентичны и 50–60% сходны. Это подтверждено тем, что функциональный и структурный анализы бактериальной NOS продемонстрировали высокую степень сходства с NOS эукариот: активный центр связан с комплексом железа, NOS образует димер и окисляет аргинин до NO *in vitro* благодаря донорам электронов H₂O₂ у прокариот и редуктазным доменам у млекопитающих [28, 30, 40-44].

Российский ученый Гусаров с коллегами провели анализ генов NO-синтаз бактерий, в ходе которого была выдвинута гипотеза о том, что bNOS прокариот – это ранние предшественники NOS клеток эукариот, которые приобрели редуктазный домен на более поздних этапах эволюции [28]. В качестве доказательств этой гипотезы ученые использовали бактерию *Sorangium cellulosum*, которая содержит как оксигеназный домен, так и видоизмененный редуктазный домен [7, 38]. Согласно данной гипотезе, в ходе эволюции произошло слияние двух генов в клетке эукариот: гена, кодирующего оксигеназный домен bNOS, и гена, кодирующего редуктазный домен euNO-синтазы [28]. Исследовате-

ли считают, что данное слияние произошло в протерозойскую эру, когда шло формирование основной группы эукариот в ответ на увеличение концентрации O_2 в атмосфере [28, 45]. Одной из возможных причин возникновения NO-синтазной реакции, по мнению исследователей, является адаптивная реакция на токсическое действие кислорода [28, 46].

NO-синтазы бактерий, в отличие от NOS эукариот, участвуют в нитровании индольного кольца триптофана, восстановлении повреждений от УФ-радиации, в адаптации бактерий к окислительному стрессу, формированию устойчивости бактерий к антибиотикам и синтезу cGMP [7]. Нами было показано, что NO-синтазной активностью в отношении триптофана обладает *Bifidobacterium infantis* [47, 48].

Физиологическая роль NO у прокариот

NO участвует в жизненно важных процессах бактериальной клетки, включая устойчивость к различным стрессам, вирулентность, биомодуляцию клеток хозяина и клеточную коммуникацию [49-54]. Продукция монооксида азота способствует усилению вирулентности *Bacillus anthracis* за счет повышения устойчивости ее к окислительному стрессу, а у *Streptomyces turgidiscabies* – через процесс нитрирования и активацию фитотоксина [49]. Интересно, что монооксид азота, который выделяется бактериями *B. subtilis* и *B. anthracis*, защищает их от токсина пиоцианина, секретруемого *Pseudomonas aeruginosa* [50].

В 2009 г. впервые было показано, что бактерии, содержащие NOS, защищены оксидом азота от широкого спектра антибиотиков [49].

Согласно данным литературы, NO-опосредованная антибиотикорезистентность объясняется:

1. химической модификацией токсичных соединений (например, нитрозированием NO ароматических аминогрупп на акрифлавине);

2. NO-защитой бактериальных клеток от окислительного стресса, вызванного антибиотиками (например, хинолонами [49]).

Монооксид азота защищает патогенные штаммы бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus anthracis*) от окислительного стресса, вызванного антибиотиками, путем активации каталазы и подавления повреждающей реак-

ции Фентона [52, 55]. Кроме того, воздействие экзогенного оксида азота защищает как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии от токсичности аминогликозидов, ограничивая поглощение последних [56].

NO играет ключевую роль в транскрипции мРНК супероксиддисмутазы (SodA). Отсутствие NO-синтазы у бактерий на поздних этапах экспоненциальной (логарифмической) фазы культивирования клеток блокирует синтез SodA, что отключает их защиту от вредного окислительного стресса [56,57].

Применение NOS бактерий

Согласно некоторым исследованиям, пробиотические бактерии способны стимулировать клетки макрофагов к выработке NO [58]. В этих работах показано, что воздействие *Bifidobacterium* на макрофаги линии RAW264.7 приводит к значительному увеличению выработки NO последними. Данные о модуляции микроорганизмом *Bifidobacterium* активности макрофагов (индукция продукции NO в интактных макрофагах и ингибирование ее в макрофагах, предварительно обработанных ЛПС) позволяют предположить, что bNOS обладают иммунологическими и цитопротекторными функциями в организме млекопитающих. Исследование Корхонен и его коллег показали, что бактерия *Lactocaseibacillus rhamnosus* индуцирует iNOS-зависимый синтез NO в макрофагах мышей J774 [59].

Показано, что bNOS повышает устойчивость растений к абиотическим стрессам, таким как засуха и экстремальные температуры, активируя защитные механизмы [60]. Монооксид азота, синтезируемый *Azospirillum brasilense*, индуцирует образование латеральных корней у томата [60, 61].

Обнаружение биосинтеза NO у прокариот имеет огромное значение для биотехнологии и медицины, поскольку открывается возможность направленной биомодуляции синтеза монооксида азота в клетках макрофагов потенциальными бактериальными NO-продуцентами. Также можно защитить клетки растений от стресса и стимулировать рост клеток корней растений, что позволит повысить урожай [47, 60, 62].

Несмотря на то, что потенциал бактерий, продуцирующих NO, является многообещающим, остаются проблемы в преобразовании

лабораторных результатов в практическое применение.

Определение NO-синтазной активности у прокариот

Прямое и точное обнаружение монооксида азота у прокариот является сложной задачей из-за очень низких концентраций и короткого срока жизни этого свободного радикала [9, 59]. Но определить его наличие у бактерий возможно *in vitro* или *in vivo*, применяя разные методы: колометрический, флуоресцентный, хемилюминесцентный и др. [27, 63, 64]. Продукцию NO *in vivo* у бактерий можно обнаружить путем индукции экспрессии *lacZ*, регулируемой промотором *hmp*, и с помощью NO-специфичного, внутриклеточного, флуоресцентного зонда CuFL [27, 65].

Для обнаружения bNOS-зависимой продукции монооксида в физиологических условиях используют количественную оценку конечных продуктов NO – нитрата и нитрита [66]. Например, колометрический метод с помощью реактива Грисса, в ходе реакции образуются окрашенные диазосоединения с первичными ароматическими аминами [67, 68, 69]. Максимум полосы поглощения диазосоединения лежит при λ 540 нм [70]. Содержание NO₂ находят по калибровочному графику, построенному на основании результатов спектрофотометрии и визуально сравнивая цветность пробы со шкалой растворов с определенной концентрацией NO₂ с реактивом Грисса [68]. Данный метод доступный и дешевый по сравнению флуоресцентным и генетическим методами. Этот метод мы использовали в своих исследованиях, в которых было обнаружено, что *B. weihenstephanensis* обладает способностью к NO-синтазной активности к аргинину, а *B. infantis* – к триптофану [47, 48, 62].

Заключение. Таким образом, монооксид азота у прокариот продуцируется в ходе NO-синтазной активности [3], однако ферменты NOS, отвечающие за окислительное аргинин-зависимое образование NO, изучены мало. Наиболее полно изученной NOS у бактерий является scNOS, которая содержит редуктазный домен в отличие от большинства бактериальных NOS [37]. Поскольку молекула NO имеет короткое время жизни, то для определения его в бактериях используют прямой метод с помощью NO-флуоресцентного зон-

да CuFL и непрямой метод, через ближайший метаболит – нитрит с помощью колометрического метода [27, 66].

В настоящее время актуально изучение о функциональном воздействии бактериальной NO на клетки эукариот, так как бактерии – это потенциальные NO-продуценты, которые можно применять для биомодуляции содержания монооксида азота в организме эукариот, в том числе и млекопитающих.

Список литературы

1. Кузнецова, В. Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. 2015. – N 4. – URL.: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (дата обращения: 10.08.2024).
2. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А. Г. Соловьева, В. Л. Кузнецова, С. П. Перетягин [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – Т. 1. – № 53. – С. 228-233.
3. NO-синтазная активность в фотоморфогенезе *Neurospora crassa* / С. Ю. Филиппович, М. В. Онуфриев, Д. И. Перегуд [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. – 2020. – Т. 56. – № 4. – С. 358-365.
4. Гуманова, Н. Г. Оксид азота, его циркулирующие метаболиты NOx и их роль в функционировании человеческого организма и прогнозе риска сердечно-сосудистой смерти / Н. Г. Гуманова // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 9. – С. 102-109.
5. Al-Attar, S. An electrogenic nitric oxide reductase / S. Al-Attar, S. Vries // Federation of European Biochemical Societies. – 2015. – № 589. – P. 2050-2057
6. Lisbett, N.M. Nitric oxide regulation of H-NOXsignaling pathways in bacteria / L. M. Nisbett, E. M. Boon // Biochemistry. – 2016. – № 55. – P. 4873-4884
7. Голиков, П. П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П. П. Голиков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2000. – № 7. – С. 6–9.
8. Козина, О. В. Образование и биологическая роль NO при аллергическом воспале-

- нии / О. В. Козина, Л. М. Огородова // Бюллетень сибирской медицины – 2009. – № 3. – С. 95–105.
9. Ванин, А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестник Российской академии медицинских наук – 2000. – № 4. – С. 3–5.
10. Bredt, D. S. Nitric Oxide Signaling in Brain: Potentiating the Gain with YC-1 / D. S. Bredt // *Molecular Pharmacology* – 2003. – Vol. 63. – P. 1206–1208.
11. Сосунов, А. А. Оксид азота как межклеточный посредник / А. А. Сосунов // Сорский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – С. 27–34.
12. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма / М. А. Луцкий, Т. В. Куксова, М. А. Смелянец, Ю. П. Лушникова // *Успехи современного естествознания*. – 2014. – № 12. – С. 24–28.
13. Малахов, В.О. Проблема оксиду азоту в неврологии: монография / В. О. Малахов, Г. М. Завгородняя, В. С. Личко [и др.]. – Суми : Видавництво СумДПУ им. А.С.Макаренка, 2009. – 242 с.
14. Oxidation of nitric oxide in aqueous solution to nitrite but not nitrate: Comparison with enzymatically formed nitric oxide from L-arginine // L. J. Ignarro [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vols. – 1993. – Vol. 90. – P. 8103-8107.
15. Arginine- Definition, Structure, Sources, Properties, Biosynthesis, Uses. – URL.: <https://scienceinfo.com/arginine-amino-acid/>. (accessed: 15.10.2024).
16. Vascular Sources of Nitric Oxide. – URL.: <https://encyclopedia.pub/entry/37324>. (accessed :15.10.2024).
17. Biological Assessment of the NO-Dependent Endothelial Function. – URL.: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/22/7921>. (accessed: 15.10.2024).
18. The complete genome sequence of the grampositive bacterium *Bacillus subtilis* / F. Kunst [et al.] // *Nature*. – 1997. – Vol. 390. – P. 249-256.
19. Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* / M. Kuroda [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol.357. – P. 1225–1240
20. Genome sequence of the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans* R1 / O. White [et al.] // *Science*. – 1999. – Vol. 286. – P. 1571-1577.
21. Takami, H. Complete genome sequence of the alkaliphilic bacterium *Bacillus halodurans* and genomic sequence comparison with *Bacillus subtilis* / H. Takami // *Nucleic Acids Res.* – 2000. – Vol. 28. – P. 4317–4331.
22. Identification of nitric oxide synthase in *Staphylococcus aureus* / W.S. Choi [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 237. – P. 554–558.
23. Effect of *Lactobacillus* supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat / D. Adawi [et al.] // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 25, N 3. – P. 642–647.
24. Synthesis of nitric oxide from the two equivalent guanidino nitrogens of L-arginine by *Lactobacillus fermentum* / H. Morita [et al.] // *J. Bacteriol.* – 1997. – Vol. 179. – N 24. – P. 7812–7815.
25. Xu, J. Evaluation of nitric oxide production by lactobacilli / J. Xu, W. Verstraete // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2001. – Vol. 56. – P. 504–507.
26. Методы общей бактериологии [сайт].: – URL.: http://lib.y-su.am/disciplines_bk/fa4de770d3ef76277fdc68d136b766eb.pdf. (дата доступа: 25.05.2024).
27. Bacterial nitric-oxide synthases operate without a dedicated redox partner / I. Gusarov [et al.] // *J. Biol Chem.* – 2008. – Vol. 283. – № 19. – P. 13140-13147.
28. Филиппович, С. Ю. NO-синтазы бактерий / С. Ю. Филиппович // *Биохимия*. – 2010. – Т. 75. – № 10. – С. 1367 – 1376.
29. Correa-Aragunde, N. Structure diversity of nitric oxide synthases (NOS): the emergence of new forms in photosynthetic organisms / N. Correa-Aragunde, N. Foresi, L. Lamattina // *Front. Plant Sci.* – 2013. – Vol. 4. – № 232. – P. 1-3.
30. Bacterial nitric oxide synthases: what are they good for? // J. Sudhamsu[et al] // *Trends in Microbiology*. – 2009. – Vol. 17. – № 5. – P. 212 – 218.
31. Hongbao, M. Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and Renal Obstruction Research Literatures / M. Hongbao, M. Young

- // New York Science Journal. – 2015. – Vol. 8. – № 4. – P. 87-104.
32. Crane, B.R. Bacterial nitric oxide synthases / B.R. Crane, J. Sudhamsu, B.A. Patel // Annual Review of Biochemistry. – 2010. – № 79. – P. 445–470.
33. Adak, S. Direct Evidence for Nitric Oxide Production by a Nitric-oxide Synthase-like Protein from *Bacillus subtilis* / S. Adak, K.S. Aulak, D.J. Stuehr // The journal of biological chemistry. – 2002. – Vol. 277. – № 18. – P. 6167–16171.
34. Role of NOS-like proteins found in bacteria. – URL.: <https://dspacesmainprd01.lib.uwaterloo.ca/server/api/core/bitstreams/e18c0949-5d52-4cae-9cff-ab7dfd584bbe/content>. (accessed 15.10.2024).
35. Nitration of a peptide phytotoxin by bacterial nitric oxide synthase / J. Kers [et al.] // Nature. – 2004. – № 429. – P. 79–82.
36. Most bacterial NOS lacks tetrahedral zinc center, with the exception of NOS from *Streptomyces turgidiscabies*, where one of the two Cys is conserved and the other is replaced by His / J.A. Kers [et al.] // Molecular Microbiology. – 2004. – № 55. – P. 1025–1033.
37. Alderton, W.K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W.K. Alderton, C.E. Cooper, R.G. Knowles // Biochem. J. – 2001. – № 357. – P. 593–615.
38. NO formation by a catalytically self-sufficient bacterial nitric oxide synthase from *Sorangium cellulosum* / T. Agapie, S. Suseno, J. J. Woodward, S. Stoll, R.D. Britt, M.A. Marletta // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2009. – № 106. – P. 16221–16226.
39. Occurrence, structure, and evolution of nitric oxide synthase-like proteins in the plant kingdom / S. Jeandroz, D. Wipf, D. J. Stuehr, L. Lamattina, M. Melkonian, Z. Tian, Y. Zhu, E. J. Carpenter, G. Ka-Shu Wong, D. Wendehenne // Plant biology. – 2016. – Vol. 9. – № 417. – P. 2-10.
40. Crane, B.R. The enzymology of nitric oxide in bacterial pathogenesis and resistance / B.R. Crane // Biochem Soc Trans. – 2008. – Vol. 36. – P. 1149–1154.
41. Filippovich, S. Y. Bacterial NO synthases / S. Y. Filippovich // Biochemistry Moscow. – 2010. – № 75. – P. – 1217–1224.
42. Structure of Nitric Oxide Synthase Oxygenase Dimer with Pterin and Substrate / B.R. Crane, A.S. Arvai, D.K. Ghosh [et al.] // Science. – 1998. – Vol. 279. – P. 2121–2126.
43. Ауторегуляция и аутоингибирование основных изоформ NO-синтаз (краткий обзор) / Н. А. Попова, С. К. Соодаева, И. А. Климанов [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2023. – Т. 15. – № 3. – 53-60.
44. Попова, Н. А. Формирование структурной схемы универсальной модели каталитического цикла NO-синтаз / Н. А. Попова, И. А. Климанов, С. К. Соодаева, А. А. Темнов // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4 – URL.: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31989&ysclid=m3i72v7cfo180420361>. (дата доступа 10.05.2024).
45. Катион нитрозония NO⁺ ингибирует функции оксида азота (NO) в регуляции роста биопленок *Pseudomonas aeruginosa* / С. В. Васильева, Н. В. Алексеева, Ю. М. Романова, А. Ф. Ванин / Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2023. – Т.41. – № 1.– С.32-37.
46. Bacterial Nitric-oxide Synthases Operate without Dedicated Redox Partner / I. Gusarov [et al.] // Journal of biological chemistry. – 2008. – V.283. – N 19. – P. 13140-13147.
47. Губейко, А. С. Оценка NO-синтазной активности у прокариот и низших эукариот / А. С. Губейко, О. Н. Жук, В. И. Дунай // Пинские чтения : материалы II международной научно-практической конференции, приуроченной к 927-летию основания города Пинска, 3 октября 2024 г. / Министерство образования Республики Беларусь [и др.] ; редкол.: В.И. Дунай [и др.]. – Пинск : ПолесГУ, 2024. – С. 63-66.
48. Губейко, А. С. Определение NO-синтазной активности у прокариот и эукариот непрямым методом / А. С. Губейко, Д. А. Слиж // Молодежь в науке – 2024 : тезисы докладов XXI Международной научной конференции молодых ученых, Минск, 29–31 октября 2024 г. : в 2ч. / Национальная академия наук Беларуси, Совет молодых ученых ; редкол.: В. Г. Гу-

- саков (гл. ред.) [и др.]. – Минск : Беларуская навука, 2024. – Ч. 1. – 262 с.
49. Gusarov, I. NO-mediated cytoprotection: instant adaptation to oxidative stress in bacteria / I. Gusarov, E. Nudler // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. –2005. – Vol. 102. – P. 13855–13860.
50. Gusarov, I. Endogenous nitric oxide protects bacteria against a wide spectrum of antibiotics / I. Gusarov [et al.] // Science. – 2009.– Vol. 325. – P. 380–1384.
51. Nitration of a peptide phytotoxin by bacterial nitric oxide synthase / J. A. Kers [et al.] // Nature. – 2004. – Vol. 429. – P. 79–82.
52. Bacillus anthracis-derived nitric oxide is essential for pathogen virulence and survival in macrophages / K. Shatalin [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 1009–1013.
53. The diversity of microbial responses to nitric oxide and agents of nitrosative stress close cousins but not identical twins / L.A. Bowman [et al.] // Adv. Microb. Physiol. – 2011. – Vol. 59. – P. 135–219.
54. Bacterial nitric oxide extends the lifespan of *C. elegans* / I. Gusarov [et al.] // Cell. – 2012. – Vol. 152. – P. 818–830.
55. Оксидативный стресс, индуцированный антибактериальными препаратами, и антибиотикорезистентность бактерий / Л.Б. Постникова [и др.] // Пульмонология. – 2017. – Т. 27. – № 5. – С. 664-671.
56. Nitric oxide protects bacteria from aminoglycosides by blocking the energy-dependent phases of drug uptake / B.D. McCollister [et al.] // Antimicrob Agents Chemother. – 2011. – Vol. 55. – № 5. – P. 2189-2196
57. Evidence for Nitric Oxide Synthase Activity in *Staphylococcus xylosus* Mediating Nitrosoheme Formation / G. Ras, V. Zuliani, P. Derkx, T.M. Seibert [et al.] // Frontiers in Microbiology. – 2017. – Vol.8. – № 598. – P. 1-11.
58. Rastogi, S. Gut microbiome and human health: Exploring how the probiotic genus *Lactobacillus* modulate immune responses / S. Rastogi, A. Singh // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-17.
59. Studies of the Impact of the Bifidobacterium Species on Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Nitric Oxide Production in Murine Macrophages of the BMDM Cell Line / A. Zabłocka [et al.] // Probiotics and Antimicrobial Proteins. – 2024. – N 16. – P. 1012–1025.
60. Пробиотики для растений: NO-продуцирующие лактобациллы защищают растения от засухи / Д.Р. Яруллина, Е.В. Асафова, Ю.Е. Картунова [и др.] // Прикладная биохимия и микробиология. – 2014. – Т.50. – № 2. – С. 189-192.
61. Nitric Oxide is Involved in the *Azospirillum brasilense*-induced Lateral Root Formation in Tomato / C. M. Creus, E.M. Casanovas, M.A. Pereyra, C.A. Barassi // Planta. – 2005. – № 221. – P. 297–303.
62. Губейко, А.С. Способность пробиотических бактерий к NO-синтазной активности / А.С. Губейко // Научный потенциал молодежи – будущему Беларуси : материалы XVIII международной молодежной научно-практической конференции, Пинск, 19 апреля 2024 г. : в 2 ч. / Министерство образования Республики Беларусь [и др.]; редкол.: В.И. Дунай [и др.]. – Пинск: ПолесГУ, 2024. – Ч. 2. – С. 190-192.
63. Ковалев, В. В. Современные методы мониторинга оксида азота в биологических объектах, их достоинства и недостатки / В. В. Ковалев, В. И. Горбачев // БМЖ.– 2005. – № 3. – С. 5-8.
64. Goshi, E. Nitric oxide detection methods *in vitro* and *in vivo* / E. Goshi, G. Zhou, Q. He // Medical Gas Research. – 2019. –Vol. 9. – № 4. – P. 192-207.
65. The role of nitric-oxide-synthase-derived nitric oxide in multicellular traits of *Bacillus subtilis* 3610: biofilm formation, swarming, and dispersal / F. Schreiber [et al.] // BMC Microbiol. – 2011. – № 11. – P. 1-11.
66. Muñoz-Fuentes R.M. Valoración de un método para determinar nitritos y nitratos en muestras biológicas / R.M. Muñoz-Fuentes, F. Vargas, NA. Bobadilla // Rev Invest Clin. – 2003. – № 55. – P. 670-676.
67. Митрофанова, В. И. Аналитическая химия. Лабораторный химические методы анализа: учебное пособие. Часть IV-2 – физико-химические методы анализа / В. И. Митрофанова. – Благовещенск : Амурский гос. ун-т, 2020 – 88с.
68. Методика определения нитритов с реактивом Грисса [сайт]. – URL.: https://portal.tpu.ru/SHARED/t/TRETYAKOV/Ucheb_rabota/mips/Tab2/Nitrites.pdf. (дата обращения: 01.05.2024).

69. Значение изменений метаболизма оксида азота в патогенезе гипертонической болезни у больных старшего возраста [сайт]. – URL.: <https://scienceforum.ru/2016/article/2016024598?ysclid=lvo20rasvs455305743>. (дата обращения: 01.05.2024).
70. Мажитова М.В. Спектрофотометрическое определение уровня метаболитов монооксида азота в плазме крови и ткани мозга белых крыс // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 3. – URL.: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4655> (дата обращения: 10.05.2024).

References

1. Kuznesova, V. L., Solov'eva A. G. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmu dejstviya [Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no. 4. (In Russian). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (accessed 10.08.2024.).
2. Solovyova A.G., Kuznetsova V.L., Peretyagin S.P., Didenko N.V., Dudar A.I. Rol' oksida azota v processah svobodnoradikal'nogo okisleniya [Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation]. *Vestnik rossijskoj voenno-medicinskoj akademii* [Vestnik of Russian military medical Academy], 2016, Vol. 1, no. 53, pp. 228-233. (In Russian)
3. Filippovicha S.Yu., Onufrievb M.V., Peregudc D.I., Bachurinaa G.P., Kritskya M.S. NO-sintaznaya aktivnost' v fotomorfogeneze Neurospora crassa [NO-Synthase Activity in Photomorphogenesis in Neurospora crassa]. *Prikladnaya biohimiya i mikrobiologiya* [Applied Biochemistry and Microbiology], 2020, Vol. 56, no. 4, pp. 358-365. (In Russian)
4. Gumanova N.G. Oksid azota, ego cirkuliruyushchie metabolity NOx i ih rol' v funkcionirovanii chelovecheskogo organizma i prognoze riska serdechno-sosudistoj smerti [Nitric oxide and its circulating NOx metabolites, their role in human body functioning and cardiovascular death risk prediction (part I)]. *Profilakticheskaya medicina* [The Russian Journal of Preventive Medicine], 2021, Vol. 24, no.9, pp. 102-109. (In Russian)
5. l-Attar, S. An electrogenic nitric oxide reductase. Federation of European Biochemical Societies, 2015, no. 589, pp. 2050-2057.
6. Lisbett N.M. Nitric oxide regulation of H-NOXsignaling pathways in bacteria. *Biochemistry*, 2016, no. 55, pp. 4873-4884
7. Golikov, P.P. Oksid azota i perekisnoe okislenie lipidov kak faktory endogennoj intoksikacii pri neotlozhnyh sostoyaniyah [Nitric oxide and lipid peroxidation as factors in endogenous intoxication in emergency states]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2000, no. 7, pp. 6-9. (In Russian)
8. Kozina O.V. Obrazovanie i biologicheskaya rol' NO pri allergicheskom vospalenii [Formation and biological role NO at an allergic inflammation]. *Byulleten' sibirskoj mediciny* [Bulletin of Siberian Medicine], 2009, no. 3, pp. 95-105. (In Russian)
9. Vanin A.F. Oksid azota v biomedicinskih issledovaniyah [Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action]. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* [Nitric oxide in biomedical research], 2000, no. 4, pp. 3-5. (In Russian)
10. Bredt, D.S. Nitric Oxide Signaling in Brain: Potentiating the Gain with YC-1. *Molecular Pharmacology*, 2003, Vol. 63, pp. 1206-1208.
11. Sosunov A.A. Oksid azota kak mezhekletochnyj posrednik [Nitric oxide as an intercellular messenger]. *Sorovskij obrazovatel'nyj zhurnal* [Soros Educational Journal], 2000, Vol. 6, pp. 27-34. (In Russian)
12. M.A., Kuksova T.V., Smelyanec M.A., Lushnikova Yu.P. Svobodnoradikal'noe okislenie lipidov i belkov – universal'nyj process zhiznedeyatel'nosti organizma [Lipid and protein free-radical oxidation as a universal vital process of the organism]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in current natural sciences], 2014, no. 12, pp.24-28. (In Russian)
13. Malahov V.O., Zavgorodnya G.M., Lichko V.S., Dzhanelidze T.T., Voloh F.O. *Problema oksidu azotu v nevrologii: monografiya* [The problem of nitrogen oxide in neurology]. Sumi, Vidavnictvo SumDPU im. A.S. Makarenka, 2009. – 242 p. (In Ukrainian)

14. L. J. Ignarro et al. Oxidation of nitric oxide in aqueous solution to nitrite but not nitrate: Comparison with enzymatically formed nitric oxide from L-arginine. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America Vols. 1993, Vol. 90, pp. 8103-8107.
15. Arginine- Definition, Structure, Sources, Properties, Biosynthesis, Uses. Available at: <https://scienceinfo.com/arginine-amino-acid/>. (accessed 15.10.2024).
16. Vascular Sources of Nitric Oxide. Available at: <https://encyclopedia.pub/entry/37324>. (accessed 15.10.2024).
17. Biological Assessment of the NO-Dependent Endothelial Function. Available at: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/22/7921>. (accessed 15.10.2024).
18. Kunst F. The complete genome sequence of the grampositive bacterium *Bacillus subtilis*, Nature, 1997, Vol.390, pp. 249-256.
19. Kuroda M. [et al.]. Whole genome sequencing of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet, 2001, Vol. 357, pp. 1225–1240
20. White O. [et al.]. Genome sequence of the radioresistant bacterium *Deinococcus radiodurans* R1. Science, 1999, Vol. 286, pp. 1571-1577.
21. Takami, H. Complete genome sequence of the alkaliphilic bacterium *Bacillus halodurans* and genomic sequence comparison with *Bacillus subtilis*. Nucleic Acids Res, 2000, Vol. 28, pp. 4317-4331.
22. W.S. Choi [et al.]. Identification of nitric oxide synthase in *Staphylococcus aureus*, Biochem. Biophys. Res. Commun, 1997, Vol. 237, pp. 554-558.
23. D. Adawi [et al.]. Effect of Lactobacillus supplementation with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat. Hepatology, 1997, Vol. 25, no. 3, pp. 642-647.
24. H. Morita [et al.]. Synthesis of nitric oxide from the two equivalent guanidino nitrogens of L-arginine by *Lactobacillus fermentum*. J. Bacteriol, 1997, Vol. 179, no. 24, pp. 7812–7815.
25. Xu, J., Verstraete W. Evaluation of nitric oxide production by lactobacilli. Appl. Microbiol. Biotechnol, 2001, Vol. 56, pp. 504–507.
26. *Metody obshchej bakteriologii* [Manual of Methods for General Bacteriology]. (In Russian). Available at: http://lib.ysu.am/disciplines_bk/fa4de770d3ef76277fdc68d136b766eb.pdf. (accessed 25.05.2024).
27. Gusarov I. Bacterial nitric-oxide synthases operate without a dedicated redox partner. J. Biol Chem, 2008, Vol. 283, no 19, pp. 13140-13147.
28. Filippovich, S.Yu. NO-sintazy bakterij [Bacterial no synthases]. *Biohimiya* [Biochemistry], 2010, Vol. 75, no.10, pp. 1367 – 1376. (In Russian)
29. Correa-Aragunde N., Foresi N., Lamattina L. Structure diversity of nitric oxide synthases (NOS): the emergence of new forms in photosynthetic organisms. Front. Plant Sci, 2013, Vol. 4, no. 232, pp. 1-3.
30. Sudhamsu J. Bacterial nitric oxide synthases: what are they good for? Trends in Microbiology, 2009, Vol. 17, no. 5, pp. 212 – 218.
31. Hongbao, M., Young M. Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) and Renal Obstruction Research Literatures. New York Science Journal, 2015, Vol. 8, no. 4, pp. 87-104.
32. Crane B.R., Sudhamsu J., Patel B.A. Bacterial nitric oxide synthases. Annual Review of Biochemistry, 2010, no. 79, pp. 445–470.
33. Adak S., Aulak K.S., D.J. Stuehr Direct Evidence for Nitric Oxide Production by a Nitric-oxide Synthase-like Protein from *Bacillus subtilis*. The journal of biological chemistry, 2002, Vol.277, no. 18, pp. 6167–6171.
34. Role of NOS-like proteins found in bacteria. Available at: <https://dspacemainprd01.lib.uwaterloo.ca/server/api/core/bitstreams/e18c0949-5d52-4cae-9cff-ab7dfd584bbe/content> (accessed 15.10.2024).
35. Kers J. Nitration of a peptide phytotoxin by bacterial nitric oxide synthase. Nature, 2004, no. 429, pp. 79–82.
36. Kers J.A. Most bacterial NOS lacks tetrahedral zinc center, with the exception of NOS from *Streptomyces turgidiscabies*, where one of the two Cys is conserved and the other is replaced by His. Molecular Microbiology, 2004, no. 55, pp. 1025–1033.
37. Alderton W.K., Cooper C.E., R.G. Knowles Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. Biochem. J., 2001, no. 357, pp. 593–615.
38. NO formation by a catalytically self-sufficient bacterial nitric oxide synthase from

- Sorangium. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, no. 106, pp. 16221–16226.
39. Jeandroz S., Wipf D., Stuehr D. J., Lamattina L., Melkonian M., Tian Z., Zhu Y., Carpenter E.J., Ka-Shu Wong G., Wendehenne D. Occurrence, structure, and evolution of nitric oxide synthase-like proteins in the plant kingdom. *Plant biology*, 2016, Vol. 9, no. 417, pp. 2-10.
40. Crane B.R. The enzymology of nitric oxide in bacterial pathogenesis and resistance. *Biochem Soc Trans*, 2008, Vol. 36, pp. 1149–1154.
41. Filippovich S.Y. Bacterial NO synthases. *Biochemistry Moscow*, 2010, no. 75, pp. 1217–1224.
42. Crane B.R., Arvai A.S., Ghosh D.K., Wu C., Getzoff E.D., Stuehr D.J., Taine Structure J.A. of Nitric Oxide Synthase Oxygenase Dimer with Pterin and Substrate. *Science*, 1998, Vol. 279, pp. 2121- 2126.
43. Popova N.A., Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Misharin V.M., Temnov A.A. Autoregulyaciya i autoingibirovanie osnovnyh izoform NO-sintaz (kratkij obzor) [Autoregulation and Autoinhibition of the Main NO Synthase Isoforms (Brief Review)]. *Sovremennye tekhnologii v medicine* [Modern Technologies in Medicine], 2023, Vol. 15, no. 3, pp. 53-60. (In Russian)
44. Popova N.A., Klimanov I.A., Soodaeva S.K., Temnov A.A. Formirovanie strukturnoj skhemy universal'noj modeli kataliticheskogo cikla no-sintaz [Formation of the structural scheme for universal NO-synthase catalytic cycle model]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2022, no. 4. (In Russian). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31989&ysclid=m3i72v7cfo180420361> (accessed 10.08.2024.).
45. Vasil'eva S.V., Alekseeva N.V., Romanova Yu.M., Vanin A.F. Kation nitrozoniya NO⁺ ingibiruet funkciyu oksida azota (NO) v regulyacii rosta bioplenok *Pseudomonas aeruginosa* [Nitrosonium cation NO⁺ inhibits nitric oxide (NO) functions in biofilm production with pathogenic *Pseudomonas aeruginosa in vitro*]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* [Molecular Genetics, Microbiology and Virology], 2023, Vol.41, no. 1, pp.32-37. (In Russian)
46. Gusarov I. Bacterial Nitric-oxide Synthases Operate without Dedicated Redox Partner. *Journal of biological chemistry*, 2008, Vol. 283, no 19, pp. 13140-13147.
47. Gubejko, A.S., Zhuk O.N., Dunaj V.I. Ocenka NO-sintaznoj aktivnosti u prokariot i nizshih eukariot [Assessment of NO-synthase activity in prokaryotes and lower eukaryotes]. *Pinskie chteniya : materialy II mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii, priurochennoj k 927-letiyu osnovaniya goroda Pinska*. Pinsk, 2024, pp. 63-66. (In Belarus)
48. Gubejko A.S., Slizh D.A. Opreделение NO-sintaznoj aktivnosti u prokariot i eukariot nepryamym metodom [Determination of NO-synthase activity in prokaryotes and eukaryotes by indirect method]. *Molodezh' v nauke – 2024*. Minsk, 2024, part 1, 262 p. (In Belarus)
49. Gusarov I., Nudler E. NO-mediated cytoprotection: instant adaptation to oxidative stress in bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, Vol. 102, pp.13855–13860.
50. Gusarov I. Endogenous nitric oxide protects bacteria against a wide spectrum of antibiotics. *Science*, 2009, Vol. 325, pp.380–1384.
51. Kers J.A. Nitration of a peptide phytotoxin by bacterial nitric oxide synthase. *Nature*, 2004, Vol. 429, pp. 79–82.
52. Shatalin K. *Bacillus anthracis*-derived nitric oxide is essential for pathogen virulence and survival in macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, pp.1009–1013.
53. L. A. Bowman The diversity of microbial responses to nitric oxide and agents of nitrosative stress close cousins but not identical twins. *Adv. Microb. Physiol*, 2011, Vol. 59, pp. 135–219.
54. Gusarov I. Bacterial nitric oxide extends the lifespan of *C. elegans*. *Cell*, 2012, Vol. 152, pp. 818–830.
55. Oksidativnyj stress, inducirovannyj antibakterial'nymi preparatami, i antibiotikorezistentnost' bakterij [Antibiotic-induced oxidative stress and antibiotic resistance]. *Pul'monologiya* [Russian Pulmonology], 2017, Vol. 27, no. 5, pp. 664–671. (in Russian)
56. McCollister B.D. Nitric oxide protects bacteria from aminoglycosides by blocking the en-

- ergy-dependent phases of drug uptake. *Anti-microb Agents Chemother*, 2011, Vol. 55, no. 5, pp. 2189-2196.
57. Ras G., Zuliani V., Derkx P., Seibert T.M., Leroy S., Talon R. Evidence for Nitric Oxide Synthase Activity in *Staphylococcus xylosum* Mediating Nitrosoheme Formation, *Frontiers in Microbiology*, 2017, Vol.8, no. 598, pp. 1-11.
58. Rastogi S., Singh A. Gut microbiome and human health: Exploring how the probiotic genus *Lactobacillus* modulate immune responses. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, Vol. 13, pp. 1-17.
59. Zabłocka A. Studies of the Impact of the Bifidobacterium Species on Inducible Nitric Oxide Synthase Expression and Nitric Oxide Production in Murine Macrophages of the BMDM Cell Line. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 2024, no. 16, pp. 1012–1025.
60. Yarullina D.R., Asafova E.V., Kartunova J.E., Ziyatdinova G.K., Il'inskaya O.N. Probiotiki dlya rastenij: NO-produciruyushchie laktobacilly zashchishchayut rasteniya ot zasuhi [Probiotics for Plants: NO Producing Lactobacilli Protect Plants from Drought]. *Prikladnaya biohimiya i mikrobiologiya* [Applied Biochemistry and Microbiology], 2014, Vol. 50, no. 2, pp. 189-192. (In Russian)
61. Creus C.M., Casanovas E.M., Pereyra M.A., Barassi C.A. Nitric Oxide is Involved in the *Azospirillum brasilense*-induced Lateral Root Formation in Tomato. *Planta*, 2005, no 221, pp. 297–303.
62. Gubejko, A.S. Sposobnost' probioticheskikh bakterij k NO-sintaznoj aktivnosti [The ability of probiotic bacteria to NO-synthase activity]. *Nauchnyj potencial molodezhi – budushchemu Belarusi*. Pinsk, 2024, part 2, pp. 190-192.
63. Kovalev V. V. Sovremennye metody monitoringa oksida azota v biologicheskikh ob"ektah, ih dostoinstva i nedostatki [Modern methods for monitoring nitric oxide in biological objects, their advantages and disadvantages]. *BMZh* [British Medical Journal], 2005, no. 3, pp. 5-8. (In Russian)
64. Goshi E., Zhou G., He Q. Nitric oxide detection methods *in vitro* and *in vivo*. *Medical Gas Research*, 2019, Vol. 9, no. 4, pp. 192-207.
65. Schreiber F. The role of nitric-oxide-synthase-derived nitric oxide in multicellular traits of *Bacillus subtilis* 3610: biofilm formation, swarming, and dispersal. *BMC Microbiol*, 2011, no 11, pp. 1-11.
66. Muñoz-Fuentes R.M., Vargas F., Bobadilla NA. Valoración de un método para determinar nitritos y nitratos en muestras biológicas, *Rev Invest Clin*, 2003, no 55, pp. 670-676.
67. Mitrofanova V. I. Analiticheskaya himiya. *Laboratornyj himicheskie metody analiza: uchebnoe possobie. Chast' IV-2 – fiziko-himicheskie metody analiza* [Laboratory chemical methods of analysis]. Blagoveshchensk. Amurskij gos. un-t, 2020, 88 p. (In Russian)
68. *Metodika opredeleniya nitritov s reaktivom Grissa* [Method of determination of nitrites with Griss reagent]. (In Russian). Available at: [//portal.tpu.ru/SHARED/t/TRETYAKOV/Ucheb_rabota/mips/Tab2/Nitrites.pdf](http://portal.tpu.ru/SHARED/t/TRETYAKOV/Ucheb_rabota/mips/Tab2/Nitrites.pdf) (accessed 01.05.2024.).
69. *Znachenie izmenenij metabolizma oksida azota v patogeneze gipertonicheskoj bolezni u bol'nyh starshego vozrasta* [The significance of changes in nitric oxide in the pathogenesis of hypertension in elderly patients]. (In Russian). Available at: <https://scienceforum.ru/2016/article/2016024598?ysclid=lvo20rasvs455305743> (accessed: 01.05.2024).
70. Mazhitova M.V. Spektrofotometricheskoe opredelenie urovnya metabolitov monooksida azota v plazme krovi i tkani mozga belyh krysov [Spectrophotometric definition of no-metabolites level in blood plasma and the brain fabric of white rats]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2011, no. 3. (In Russian). Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=4655> (accessed 10.05.2024).

Received 30 September 2024