



С.К. Соодаева

## Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания

ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-Парковая, 32, корп. 4

S.K. Soodaeva

## Free radical mechanisms of injury in respiratory disease

**Key words:** free radicals, reactive oxygen and nitrous species, nitric oxide metabolites, exhaled breath condensate, chronic obstructive pulmonary disease, antioxidant therapy.

**Ключевые слова:** свободнорадикальные процессы, активные формы кислорода и азота, метаболиты оксида азота, конденсат выдыхаемого воздуха, хроническая обструктивная болезнь легких, антиоксидантная терапия.

Свободнорадикальное окисление и генерация активных форм кислорода (АФК) — процессы, свойственные метаболизму любых живых организмов. АФК образуются в ходе нормального аэробного дыхания митохондрий, при "дыхательном взрыве" фагоцитирующих клеток, в процессе метаболизма арахидоновой кислоты, аутоокисления катехоламинов и т. д. [1].

В норме АФК необходимы для реализации многих важнейших физиологических и метаболических процессов в организме, таких как регуляция внутриклеточных процессов, обмен веществ, аккумуляция и биотрансформация энергии, ферментативный катализ, передача информации, экспрессия генов, деление клеток, иммунный и адаптивный ответы и т. д. [2]. АФК, генерируемые фагоцитами, имеют ключевое значение в защите организма от чужеродных объектов, оказывая микробицидное действие [3]. Таким образом, генерация АФК является важным защитным механизмом, лежащим в основе неспецифического иммунитета. Также АФК принимают участие в реакциях детоксикации ксенобиотиков, биосинтеза биологически важных молекул и др.

Общеизвестно, что АФК являются химически высокоактивными частицами, легко вступающими в реакции с самыми разнообразными классами веществ. Поэтому многие биологически значимые компоненты живых тканей — липиды, белки, нуклеиновые кислоты, углеводы — могут легко подвергаться окислительной модификации. Показано, что в силу высокой реакционной способности АФК могут необратимо повреждать такие биологически важные молекулы, как ДНК, РНК, белки, липиды, что приводит к нарушению структуры и функции биомембран, разрушению различных клеток и тканей [2].

Таким образом, с одной стороны, кислород является основным участником метаболизма аэробных организмов, источником метаболической энергии. С другой стороны, кислород — источник АФК. По-

этому "высокая окислительная способность кислорода, необходимая для его функционирования в дыхательной системе, из добра превращается в зло, если принять во внимание возможность "паразитных" химических реакций окисления кислородом различных веществ живой клетки" [1].

Образование АФК — тонкий процесс, регулируемый организмом. Живые системы располагают глубоко эшелонированной системой антиоксидантной защиты (АОЗ), которая поддерживает концентрацию АФК на стационарном безопасном уровне [1]. Функциональная недостаточность АОЗ ведет к прорыву лавины АФК, что вызывает нарушение защитных и регуляторных функций, процессов биоэнергетики, пролиферации клеток, а также индукции апоптоза. Кроме того, высокотоксичные АФК вызывают канцерогенные и мутагенные эффекты.

Чрезмерная активация свободнорадикального окисления является типовым патологическим процессом, встречающимся при самых различных повреждающих воздействиях на организм и заболеваниях.

Избыточная продукция АФК, особенно в сочетании с недостаточностью компенсаторных возможностей систем антиоксидантной защиты, способна приводить к развитию новых и / или усугублению уже существующих патологических изменений в организме. Следовательно, повреждающее действие АФК является значимым фактором развития и прогрессирования различных заболеваний.

Дисбаланс в системе "оксиданты—антиоксиданты", обусловленный чрезмерным повышением продукции АФК и / или снижением активности АОЗ, способствует развитию оксидативного стресса (ОС) [1, 2]. Необходимо отметить, что на сегодняшний день ОС следует рассматривать как неспецифический патологический процесс, сопровождающий практически любое заболевание. Наиболее значимую роль ОС играет в молекулярных механизмах патогенеза заболеваний легких, что связано с анатомо-физиологическими

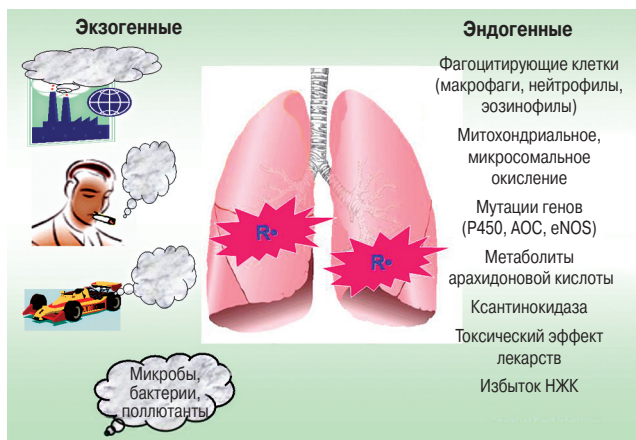


Рис. 1. Факторы активации оксидативного и нитрозивного стресса в респираторном тракте

особенностями органов дыхания, а также экзо- и эндогенными факторами активации свободнорадикальных процессов (СРП) в респираторных путях (рис. 1).

С точки зрения возможности протекания процессов свободнорадикального окисления, респираторная система занимает особое место [4–6]. В легких непосредственно осуществляется контакт тканей с кислородом – инициатором и участником окисления, который проникает через мембраны альвеол. Легочная ткань богата ненасыщенными жирными кислотами, являющимися субстратом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Альвеолярные макрофаги и другие фагоцитирующие клетки при воспалении, действии частиц пыли, поллютантов различной природы, активируются и вырабатывают АФК, инициирующие ПОЛ. Особенность функционирования легких состоит в постоянном прямом воздействии кислородной среды на элементы легочной ткани при наличии субстрата и инициаторов окисления [4–6].

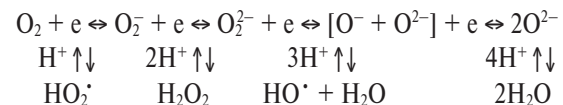
Интенсификации СРП способствуют также воздействие экологически неблагоприятных факторов окружающей среды (табачный дым, радиационное и ультрафиолетовое излучение, загрязнение воздуха выбросами транспорта и промышленных предприятий), ксенобиотики (лекарства, анестетики, промышленные растворители, пестициды и др.), инфекционные агенты (вирусы, бактерии и паразиты), чрезмерная физическая нагрузка, стрессы и т. д. [4–6]. Большое значение придается митохондриальному и микросомальному окислению, ксантиноксидазе, метаболизму арахидоновой кислоты, мутации генов ферментов микросомальной монооксигеназной системы – цитохрома P450 1A1, 1A2, 1A6, 2E1, микросомальной эпоксидгидролазы, антиоксидантной системы – экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы (СОД), глутатион-S-трансферазы, глутаматтрансферазы, глутатионпероксидазы и др., а также гена NO-синтазы.

К основным типам реактивных молекул, генерируемых в клетках, относят АФК, активные формы азота (АФА) и их производные. К АФК относятся супероксид-анион радикал ( $O_2^{\cdot-}$ ), гидроксильный радикал ( $OH^{\cdot}$ ), пероксильный радикал ( $HO_2^{\cdot}$ ) и алкоксильный радикал ( $RO^{\cdot}$ ). В процессе цепных реак-

ций образуются производные АФК, каковыми являются пероксид водорода ( $H_2O_2$ ) и липопероксиды ( $ROOH$ ). К АФА относятся оксид азота (NO) и пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) [2].

Образование АФК является следствием неполного (1-, 2-, 3-электронного) восстановления молекулярного кислорода вместо полного, 4-электронного, приводящего к образованию воды. Процесс полного восстановления кислорода до  $H_2O$  является более энергозависимым, чем процессы неполного восстановления.

Молекула кислорода может быть восстановлена последовательно 4 электронами по следующей схеме:



На этой схеме в общем виде приведены пути образования АФК. В результате одноэлектронного восстановления молекулы кислорода посредством различных оксидаз (НАДФН-оксидазы, ксантиноксидазы, цитохром-P-450 оксидазы и др.) происходит генерация  $O_2^{\cdot-}$ , дисмутация которого приводит к образованию пероксида водорода ( $H_2O_2$ ). Пероксид водорода является источником высокореакционноспособных  $HO^{\cdot}$ , которые генерируются в присутствии ионов железа в реакции Фентона [2]. Кроме того, гидроксильные радикалы образуются из гипохлорита, а также в реакциях пероксинитрита, который является продуктом реакции взаимодействия оксида азота с супероксидом (рис. 2).

Воспалительные клетки в легких выделяют  $O_2^{\cdot-}$ , из которых посредством СОД или спонтанно, образуются  $H_2O_2$  (рис. 2). Эти АФК могут сами по себе принимать участие в модификации макромолекул. Кроме того, из них образуются более сильные окислители – NO, гипохлорит и пероксинитрит, которые способны повреждать белки, липиды, нуклеиновые кислоты. Окислительная модификация белков вызывает у них появление антигенных свойств, а окисление липидов приводит к появлению хемотактантов, увеличивающих миграцию фагоцитов к месту их образования. Таким образом, активация фагоцитов обладает свойством лавинообразно самопроизвольно нарастать, и в очагах повреждения образуется "порочный круг". Схема формирования "порочного круга" ОС в респираторном тракте (РТ) представлена на рис. 3.

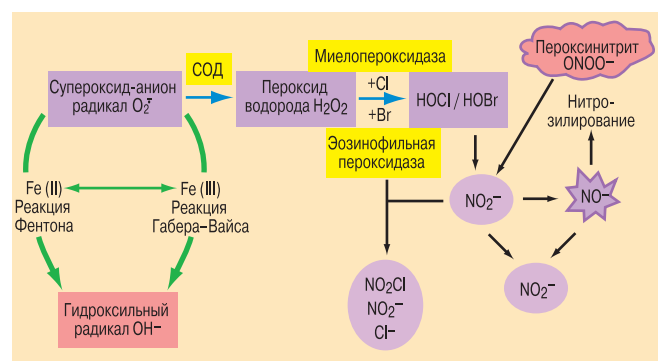


Рис. 2. Образование АФК и АФА в легких

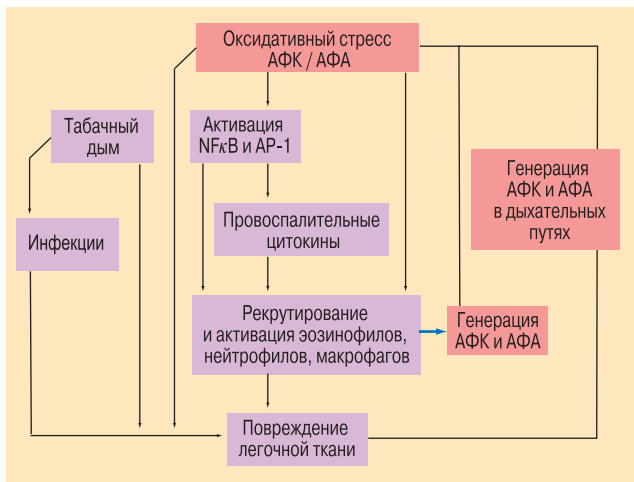


Рис. 3. Формирование "порочного круга" ОС в респираторном тракте

В настоящее время исследования, посвященные изучению механизмов прогрессирования воспаления в РТ, демонстрируют активное участие молекул оксида азота (NO) и его метаболитов в развитии многих заболеваний органов дыхания [7–11].

У здорового человека молекулы NO, секретируемые эндотелиоцитами, вызывают дилатацию артерий, регулируют сосудистое сопротивление, процессы воспаления и реакции иммунной защиты, обладают прямым бронхорасширяющим действием за счет блокады высвобождения ацетилхолина, усиления активности реснитчатого эпителия и повышения скорости мукоцилиарного транспорта [9]. Эндогенный NO после сложного каскада превращений образует стабильные соединения — нитраты, нитриты, S-нитрозотиолы и нитротирозины (рис. 4).

Оксид азота, являясь малым парамагнитным радикалом, не имеющим электрического заряда, легко проходит через клеточные мембраны, хорошо растворяется в воде и липидах, может вступать в реакции с другими молекулами на значительном удалении от места его образования. NO оказывает как ауто-, так и паракринное действие, т. е., будучи синтезированным в каких-либо клетках, способен влиять на метаболические процессы как в клетках синтеза, так и расположенных по соседству [12].

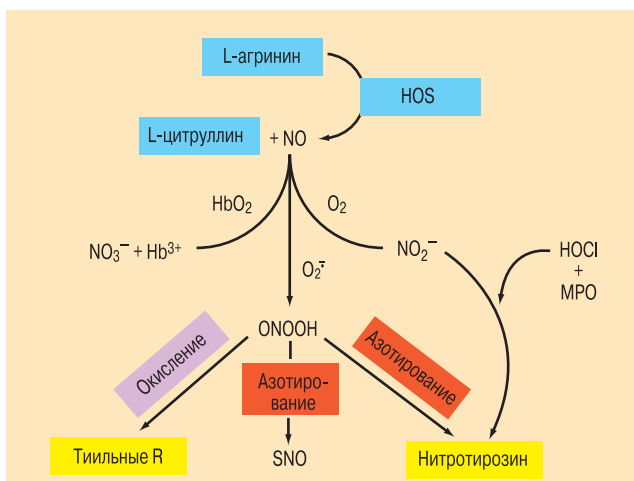


Рис. 4. Основные пути метаболизма оксида азота и образования активных форм азота

В организме человека NO вырабатывается ферментативным путем из L-аргинина (рис. 4). Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтазой (NOS), которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота гуанидиновой группы L-аргинина [13].

NO-синтаза представлена 3 изотипами, кодируемыми разными генами. Они отличаются распределением в клетках, расположением внутри клетки, особенностями активации и ингибирования [14]. NOS I типа — нейрональная конститутивная NO-синтаза (nNOS) присутствует в нейронах мозга. Активность ее наиболее высока в нейронах мозжечка и в астроглии. Регуляция этого фермента осуществляется при участии ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Конститутивные NO-синтазы (cNOS) постоянно присутствуют в цитоплазме клеток и индуцируют секрецию небольшой концентрации NO (пикомоли) в ответ на рецепторную стимуляцию. NOS II типа выделена из макрофагов и является индуцибельной изоформой (iNOS), которая, в отличие от конститутивной, менее зависима от ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . NOS III типа является составляющей эндотелиальных клеток (eNOS) и подобно NOS I типа обратимо связывается с кальмодулином, а ее активность зависит от внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Таким образом, по активности и уровню генерации NO описанные изоформы подразделяют на 2 группы: конститутивные (cNOS-nNOS и eNOS) и индуцибельные (iNOS). iNOS обнаруживается в клетке после ее стимуляции бактериальными эндотоксинами, провоспалительными цитокинами и др. и индуцирует высвобождение значительного количества NO (наноли), обладающего токсическим, повреждающим действием и участвующего в развитии воспаления [15].

Оксид азота — это активный, короткоживущий радикал (период жизни — от 3 до 50 с). Опосредуемый этой молекулой биологический эффект зависит от его взаимодействия с той или иной химической группой. Молекулы NO могут взаимодействовать с АФК, превращаясь при этом в АФА (рис. 4). Так, реакция оксида азота с супероксидным анионом ( $\text{O}_2^-$ ) приводит к образованию высокореакционного оксиданта — пероксинитрита ( $\text{ONOO}^-$ ), который способен вступать во взаимодействие со многими биомолекулами, опосредуя тем самым токсическое действие NO.

Эффекты АФА, проявляющиеся *in vivo* в тканях, клетках и биомолекулах, различны. АФА способны окислять SH-группы аминокислоты цистеина в первичной структуре белков, разрывать ковалентную связь — S-S-, изменять третичную структуру протеинов и их функциональные свойства [16]. Помимо модификации белков, АФА, как и АФК, способны повреждать липиды, нуклеиновые кислоты.

В бронхолегочной ткани NO синтезируется практически всеми типами клеток: эпителиоцитами, эндотелиальными клетками легочных и бронхиальных артерий и вен, тучными клетками, нейтрофилами, макрофагами, миоцитами гладкой мускулатуры бронхов и легочных артерий и др. [17].



В процессе воспаления ключевую роль в образовании АФА играют фагоцитирующие клетки. Активация их сопровождается усилением экспрессии iNOS. При этом продуцируемый NO обеспечивает цитотоксичность макрофагов, быстро проникая в инфицированные клетки и ингибируя 3 жизненно важных процесса: синтез аденозинтрифосфорной кислоты, цикл Кребса и синтез ДНК [18].

В очаге воспаления высокая концентрация NO изменяет метаболическую и секреторную активность альвеолярных макрофагов с ингибированием 5-липоксигеназы и НАДФН-оксидазы [8]. В результате повышается синтез медиаторов воспаления, стимулируется активность циклооксигеназы и возрастает продукция лейкотриенов [19]. Избыточная генерация NO ингибирует пролиферацию лимфоцитов. Механизм антипролиферативного действия NO изучен недостаточно, однако предполагается, что в его основе может лежать инактивация FeS-ферментов, отвечающих за синтез АТФ и репликацию ДНК, либо повреждение последней [20]. Как межклеточный медиатор, NO способствует эозинофильной и нейтрофильной инфильтрации в дыхательных путях.

При воспалении патогенетический механизм действия NO может также реализоваться следующим образом. NO, высвобождаемый из клеток РТ, связываясь с супероксидом, образует пероксинитриты, по токсичности во много раз превосходящие NO и играющие ключевую роль во многих патофизиологических процессах. Пероксинитрит вызывает повреждение ДНК, белков и липидов клеточных мембран, повреждает сосудистый эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии. Воздействие АФА на клетки может привести к их апоптозу или некрозу [21]. Показано, что MAP-киназа может выступать как посредник в передаче сигнала в воздухоносных путях, индуцированного пероксинитритом в эпителиальных клетках легких, ведущего к клеточной гибели [22]. Эти нежелательные эффекты могут влиять как на патогенные агенты, так и на клетки макроорганизма.

В 1991 г. *L.E. Gustafsson et al.* обнаружили NO в выдыхаемом воздухе у животных и здоровых людей [23]. В дальнейшем были выявлены изменения содержания NO в выдыхаемом воздухе при ряде бронхолегочных заболеваний: бронхиальной астме (БА), бронхоэктатической болезни, туберкулезе легких, осложнениях после трансплантации легких, муковисцидозе, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [24–28]. NO может быть определен в выдыхаемом воздухе и воздухе полости носа (назальный NO) в концентрации от 1 до нескольких сотен ppb (часть на миллиард).

В настоящее время установлено, что уровень NO является маркером атопического воспаления при БА, а также может иметь важное значение в диагностике ХОБЛ. Увеличение содержания NO в выдыхаемом воздухе зависит от наличия воспалительных процессов в РТ, которые влияют на активность NO-синтаз. Данное положение подтверждается данными о том, что при бронхоэктазах, инфекциях верхних

и нижних дыхательных путей, туберкулезе может возрастать содержание NO в выдыхаемом воздухе [29, 30].

При воспалительных изменениях эпителия РТ и нарушении его целостности NO-синтаза в основном представлена индуцибельным пулом, интенсивно экспрессирующимся в воздухоносных путях и клетках воспаления [8, 11].

Доказано, что при ХОБЛ развитие нитрозивного стресса сопровождается ростом уровня NO в результате активации iNOS, увеличением концентрации нитритов / нитратов, а также повышением образования пероксинитрита, выявляемого в мокроте пациентов и усиливающего деструкцию бронхолегочной ткани [31–33]. В исследованиях *S.A. Kharitonov, P.J. Barnes* было зарегистрировано повышение уровня выдыхаемого NO во время обострения ХОБЛ [34].

Показано, что концентрация конечных метаболитов NO в сыворотке крови ( $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{NO}_x^-$ ), а также уровень их спонтанной и индуцированной липополисахаридами продукции моноцитами крови в условиях культивирования клеток *in vitro* у больных ХОБЛ в период ремиссии значительно выше, по сравнению со здоровыми некурящими лицами [35].

Следует отметить, что на уровень NO и его метаболитов может влиять целый ряд факторов. В частности, известно снижение выдыхаемого NO у курильщиков, а также при приеме пациентами теофиллинов [8]. Блокаду iNOS вызывает прием глюкокортикостероидов. Диета с повышенным содержанием нитратов / нитритов может оказывать влияние на образование NO и его метаболитов в биологических средах. Обнаружено, что при усиленной продукции оксида азота и супероксидного радикала содержание NO в КВВ может не повышаться, т. к. константа реакции супероксида с NO выше, чем константа его реакции с СОД [36].

Таким образом, широкий спектр биохимических и патофизиологических эффектов NO, влияющих на процессы клеточной регуляции, его высокая биологическая активность делают перспективными дальнейшие исследования информативности данного маркера при оценке состояния пациентов ХОБЛ в различные периоды и на различных стадиях заболевания.

Кроме того, повышается интерес к изучению содержания метаболитов NO для оценки тяжести течения ХОБЛ и мониторинга эффективности проводимой терапии. Учитывая актуальность внедрения неинвазивных методов диагностики, целесообразно оценивать изменение концентрации изучаемых метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у больных ХОБЛ.

Исследование КВВ подразумевает использование неинвазивной методики сбора КВВ, которая проста и комфортна как для пациента, так и для медицинского персонала.

Среди наиболее интенсивно исследуемых молекул в КВВ особое место занимают маркеры оксидативного и нитрозивного стресса — АФК и АФА. Однако, учитывая особенности сбора КВВ, а имен-

но продолжительность процедуры от 10 до 20 мин и возможное в течение этого времени изменение концентрации определяемых молекул, наиболее перспективным представляется изучение стабильных метаболитов NO (нитрат- и нитрит-анионов, 3-нитротирозина, нитрозотиолов). В целом, как показали результаты исследований с применением радиоактивных изотопов, 85 % от общего уровня NO-содержащих веществ в организме здорового человека составляют нитраты и нитриты, ~ 10 % — мембраносвязанные соединения или S-нитрозосоединения [37]. Нитрат- и нитрит-анионы являются наиболее стабильными из указанных метаболитов.

Установлено, что уровень суммарной концентрации нитратов и нитритов (TNN) в КВВ является интегральным показателем синтеза оксида азота в респираторном тракте [38]. Обнаружено также, что этот показатель статистически значимо повышается при полинозе и обострении БА [7, 39]. На основе оценки TNN в КВВ разработан метод выявления групп риска по атопии в ходе массовых скрининговых исследований среди школьников [40].

Немногочисленные научные публикации представляют данные о повышении уровня содержания выдыхаемого NO и его метаболитов (нитратов и нитритов) в КВВ, у больных с обострением ХОБЛ [41–43]. Известно, что ХОБЛ является одним из наиболее распространенных респираторных заболеваний у ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС. При этом происходит нарушение оксидативного статуса, которое проявляется, в частности, изменением метаболизма оксида азота в респираторном тракте. Коррекция этих нарушений возможна посредством препаратов с антиоксидантными (АО) свойствами.

Наиболее изученным является N-ацетилцистеин (NAC) — препарат, обладающий как прямой, так и непрямой АО-активностью. Прямой антиоксидантный механизм обусловлен взаимодействием свободной сульфгидрильной группы с электрофильными группами АФК и образованием стабильного дисульфида NAC. Препарат способен инактивировать большинство АФК и АФА, в т. ч. их наиболее токсичные формы — пероксинитрит, гипохлорит и гидроксильные радикалы. NAC является предшественником глутатиона, с чем связан его не прямой АО-эффект. Глутатион-трипептид-γ-глутамилцистеинилглицин, признанный наиболее значимым из низкомолекулярных антиоксидантов, обеспечивает АО-защиту от эндогенных и экзогенных оксидантов посредством сульфгидрильной группы цистеина, а также выступает как кофермент и играет ведущую роль в функционировании ряда ферментов глутатионового цикла — глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы.

При недостатке глутатиона он может синтезироваться из экзогенного NAC, в молекуле которого ацетилрадикал связан с аминогруппой, что позволяет обеспечить доставку активной формы цистеина для синтеза. Следует подчеркнуть, что у других дериватов цистеина сульфгидрильные группы заблокированы, поэтому только NAC способствует эффек-

тивному синтезу глутатиона. Благодаря этим свойствам NAC в последнее время применяется в терапии ХОБЛ, острых респираторных вирусных инфекций, интерстициальных заболеваний легких, острого респираторного дистресс-синдрома, опухолей РТ и муковисцидоза.

В НИИ пульмонологии (Москва) было проведено исследование метаболизма NO путем оценки динамики TNN и 3-нитротирозина в КВВ у пациентов с ХОБЛ — ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС — на фоне антиоксидантной терапии NAC (Флуимуцил, *Zambon Group*, Италия).

В исследовании приняли участие 106 мужчин с ХОБЛ — ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС — в возрасте 44–60 лет. У всех пациентов собирали КВВ и определяли содержание TNN и 3-нитротирозина до и после антиоксидантной терапии NAC в дозе 600 мг в сутки в течение 2 мес. в дополнение к традиционной терапии. Для регистрации TNN применялся разработанный авторами исследования метод с восстановлением нитратов до нитритов с помощью оригинального кадмиевого электрода, и дальнейшее определение проводилось с использованием реактива Грисса [39, 40]. Уровень 3-нитротирозина регистрировали с применением иммуно ферментного анализа.

Содержание TNN в КВВ до курса антиоксидантной терапии было повышенным и составило  $8,7 \pm 3,9$  мкМ. После применения NAC зарегистрировано снижение исследуемого показателя в среднем в 1,6 раза. В то же время не обнаружено изменений показателей содержания 3-нитротирозина в КВВ до и после курса антиоксидантной терапии в течение 2 мес.

Таким образом, суммарная концентрация стабильных метаболитов оксида азота в КВВ может служить маркером эффективности действия антиоксидантной терапии, применяемой в качестве дополнения к традиционной терапии пациентов с ХОБЛ — ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС, а NAC способствует коррекции нарушений метаболизма NO. Дальнейшее изучение метаболизма оксида азота в КВВ у пациентов ХОБЛ является перспективным и, несомненно, значимым для оценки активности хронического воспаления, а также мониторинга эффективности проводимой терапии [44].



Рис. 5. Эффекты оксидативного и нитрозивного стресса в дыхательных путях при ХОБЛ [45]

Неинвазивные методы исследования оксидативного и нитрозивного стресса позволяют оптимизировать диагностику и лечение, а также способствуют выяснению молекулярных механизмов патогенеза заболеваний легких, в т. ч. ХОБЛ. На рис. 5 представлены эффекты оксидативного и нитрозивного стресса в респираторном тракте при ХОБЛ [45].

Учитывая рассмотренные выше механизмы инициации и особенностей развития СРП при различных болезнях легких, а также способы их коррекции, в целях эффективной патогенетической терапии необходимо определять оксидативный и нитрозивный статус пациента при каждом конкретном заболевании и назначать АО-средства, влияющие на конкретные звенья процессов свободнорадикального окисления.

## Литература

1. Скулачев В.П. Кислород и явления запрограммированной смерти. М.: ИМБХ РАМН; 2000.
2. Владимиров Ю.А. Физико-химические основы патологии клетки. М.: Б.и.; 2001.
3. Babior B.M. Phagocytes and oxidative stress. Am. J. Med. 2000; 109: 33–44.
4. Соодаева С.К. Оксидантные и антиоксидантные системы легких при хронических обструктивных заболеваниях. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М.: Бином; 1998. 92–110.
5. Macnee W. Oxidative stress and lung inflammation in airways disease. Eur. J. Pharmacol. 2001; 429: 195–207.
6. Kelly F.J. Oxidative lung injury. In: Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. NATO Science Series.: IOS Press; 2003. 237–251.
7. Климанов И.А., Соодаева С.К., Чучалин А.Г. Изменения метаболизма оксида азота при полинозе и бронхиальной астме. Пульмонология 2006; 4: 17–22.
8. Лев Н.С. Патогенетическая роль NO при бронхиальной астме. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2000; 45 (4): 48–51.
9. Becher G., Winsel K., Beck E. Breath condensate as a method of noninvasive assessment of inflammation mediators from the lower airways. In: ERS. Annual congress. Stockholm; 2002. 163–169.
10. Sugiura H., Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases. Nitric Oxide 2011; 25: 138–144.
11. Barnes P.J. Nitric oxide and lung disease. Thorax 1993; 48: 1034–1043.
12. Pfeiffer S., Mayer B. The biological chemistry of nitric oxide and peroxynitrite. J. Biol. Chem. 2001; 35: 43.
13. Knowles R.G., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. Biochem. J. 1994; 298: 249–258.
14. Tomasi A., Ozden T., Skulachev V. Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects. In: NATO: Life and behavioural sciences. 344. Amsterdam: IOS Press; 2003. 71–88.
15. Горпен А.К.Ф., Майер Б. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота. Биохимия 1998; 63 (7): 870–880.
16. Lipton H.L., Gruetter C.A., Ignarro L.J. et al. Vasodilator actions of several N-nitroso compounds. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1982; 60: 68–75.
17. Folkerts G., Kloek J., Muijsers R.B.R., Nijkamp F.P. Reactive nitrogen and oxygen species in airway inflammation. Eur. J. Pharmacol. 2001; 429: 251–262.
18. Dinakar C., Malur A., Raychaudhuri B. et al. Differential regulation of human blood monocyte and alveolar macrophage inflammatory cytokine production by nitric oxide. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1999; 82 (2): 217–222.
19. Bhowmik A., Seemungal T.A., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. Eur. Respir. J. 2005; 26: 1009–1015.
20. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath. Biomarkers 2002; 7 (1): 1–32.
21. Murphy M.P. Nitric oxide and cell death. Biochim. Biophys. Acta 1999; 1411: 401–414.
22. Nabeyrat E., Jones G.E., Fenwick P.S. et al. Mitogen-activated protein kinases mediate peroxynitrite-induced cell death in human bronchial epithelial cells. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2003; 284: L1112–L1120.
23. Gustafsson L.E., Leone A.M., Persson M. et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, quinea pigs and humans. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991; 181 (12): 852–857.
24. Bowler R.P., Crapo J.D. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. J. Allergy Clin. Immunol. 2002; 110: 349–356.
25. Folkerts G., Kloek J., Muijsers R.B.R., Nijkamp F.P. Reactive nitrogen and oxygen species in airway inflammation. Eur. J. Pharmacol. 2001; 429: 251–262.
26. Repine J.E., Bast A., Lankhorst I., Group TOSS. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 341–357.
27. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. Systemic inflammation in chronic respiratory disease. Eur. Respir. Mon. 2003; 24: 46–55.
28. Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. Curr. Opin. Pulm. Med. 2000; 6 (1): 21–25.
29. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur. Respir. J. 2003; 22: 672–688.
30. Siafakas N.M., Barnes P.J. Future research in chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2006; 28: 470–474.
31. Corradi M., Pesci A., Casana R. Nitrate in exhaled breath condensate of patients with different airway diseases. Nitric Oxide 2003; 8 (1): 26–30.
32. Carratu P., Scoditti C., Maniscalco M. Exhaled and arterial levels of endothelin-1 are increased and correlate with pulmonary systolic pressure in COPD with pulmonary hypertension. BMC Pulm. Med. 2008; 8 (5): 154–158.
33. Kanazawa H., Shiraishi S., Hirata K., Yoshikawa J. Imbalance between levels of nitrogen oxides and peroxynitrite inhibitory activity in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2003; 58: 106–109.
34. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled biomarkers. Chest 2006; 130: 1541–1546.
35. Степанничева Л.А. Хроническая обструктивная болезнь легких. Программа реабилитации для рабочих машиностроительного предприятия. Челябинск: Изд-во ЧелГМА; 2005.
36. McCafferty J.B., Bradshaw T.A., Tate S. et al. Effects of breathing pattern and inspired air conditions on breath condensate volume, pH, nitrite, and protein concentration. Thorax 2004; 59: 694–698.
37. Kelm M. NO metabolism and breakdown. Biochim. Biophys. Acta 1999; 1411: 273–289.
38. Климанов И.А., Соодаева С.К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта. Пульмонология 2009; 2: 113–119.
39. Климанов И.А. Изучение метаболизма оксида азота при бронхиальной астме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М; 2006.
40. Запруднова Е.А., Климанов И.А., Соодаева С.К. Новые подходы к раннему выявлению атопических состояний у детей. Пульмонология 2010; 5: 70–73.
41. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 2007; 29: 1224–1238.
42. Marteus H., Törnberg D.C., Weitzberg E. Origin of nitrite and nitrate in nasal and exhaled breath condensate and relation to nitric oxide formation. Thorax 2005; 60: 219–225.
43. Постникова Л.Б., Кубышева Н.И., Миндубаев Р.З. и др. Особенности содержания эндотелина-1 и эндобронхиальной концентрации метаболитов оксида азота при хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология 2010; 3: 108–112.
44. Cazzola M., MacNee W., Martinez F.J. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur. Respir. J. 2008; 31 (2): 416–468.
45. Liu R.-M., Pravia K.A.G. Oxidative stress and glutathione in TGF-beta-mediated fibrogenesis. J. Free Radic. Biol. Med. 2010; 48 (1): 1–15.

## Информация об авторе

Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Поступила 29.12.11  
© Соодаева С.К., 2012  
УДК 616.2-092