

Оксид азота – молекула XXI века

А.Г. Чучалин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

В статье последовательно рассмотрены вопросы истории открытия биофизических свойств оксида азота (NO), приведены некоторые научные данные о метаболизме NO. **Целью** работы являлось рассмотрение NO как биологического маркера в диагностическом алгоритме и его применение в качестве терапевтического средства. **Заключение.** Накопленный на сегодняшний день опыт свидетельствует об эффективности NO в таких областях, как трансплантология, кардиология, эндокринология, андрология, спортивная медицина и др. Рассмотрен опыт применения NO у пациентов с постковидным синдромом и тромбоэмболией легочной артерии. Необходима организация мультицентровых исследований для более глубокой оценки эффективности терапии NO и выработки критериев для его дозировки и продолжительности лечебных мероприятий.

Ключевые слова: оксид азота (NO), респираторные заболевания, биомаркеры, терапия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© А.Г. Чучалин, 2024

Для цитирования: Чучалин А.Г. Оксид азота – молекула XXI века. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 326–333. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-326-333

Nitric oxide – a molecule of the 21st century

Alexander G. Chuchalin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The article consistently examines the discovery of the biophysical properties of nitric oxide (NO) and provides some scientific data on the metabolism of NO. **The aim** was to consider NO as a biological marker in the diagnostic algorithm and its therapeutic use. **Conclusion.** The experience accumulated to date indicates the effectiveness of NO in such areas as transplantology, cardiology, endocrinology, andrology, sports medicine, etc. The experience of using NO in patients with post-COVID syndrome and pulmonary embolism is reviewed. It is necessary to organize multicenter studies to assess the effectiveness of NO therapy more deeply and develop criteria for selecting its dosage and duration of treatment.

Key words: nitric oxide (NO), respiratory diseases, biomarkers, therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. There was no sponsorship for the study.

© Chuchalin A.G., 2024

For citation: Chuchalin A.G. Nitric oxide – a molecule of the 21st century. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 326–333 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-326-333

Основной целью лекции явилось представление характеристик оксида азота (NO) как биологического маркера в диагностическом алгоритме в современной клинической практике и рассмотрение NO в качестве терапевтического средства. Также последовательно представлена история открытия биофизических свойств NO, некоторые научные данные по метаболизму NO. Форма лекции позволяет автору в свободной манере использовать фундаментальные данные в области химии, физики, фармакологии и клинической медицины.

История вопроса об изучении биофизических свойств NO связана с работами члена-корреспондента Академии наук СССР Л.А. Блюменфельда, который в начале 1950-х годов приступил к изучению роли азота в транспортировке кислорода гемической структу-

рой гемоглобина. В своих экспериментальных работах ученый использовал электронный парамагнитный резонанс, открытый Е.К. Завойским (1944). В лаборатории Л.А. Блюменфельда выполнен цикл работ, результатом которых явилось открытие NO. Молекулу NO удалось охарактеризовать с помощью электронного парамагнитного резонанса. Уникальные свойства NO в транспортировке гемоглобином кислорода связаны с неспаренным электроном.

В дальнейшем химические процессы связи двухвалентного железа гема с NO и образования динитрозильного комплекса железа с тиоловыми лигандами изучались аспирантом академика Л.А. Блюменфельда, а в настоящее время – известным профессором А.Ф. Ваниным. Эти принципиально новые научные данные позволили существенно изменить наши пред-

ставления о транспортировке кислорода в организме человека. *А.Ф.Ванин* схематически представил химическую связь NO с двухвалентным железом и тиоловые лиганды (рис. 1).

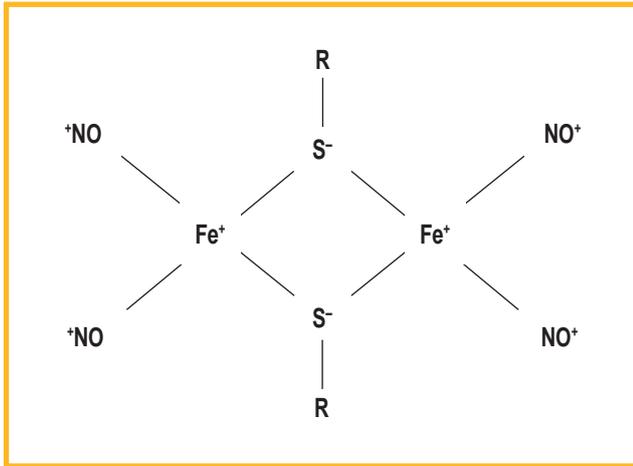


Рис. 1. Химическая связь оксида азота с двухвалентным железом и тиоловые лиганды

Figure 1. Chemical bonds between nitric oxide and ferrous iron with thiol ligand

Теория изучения NO в России будет неполной, если не упомянуть работы члена-корреспондента Российской академии наук *В.Д.Селемира* и его команды. Специалистами-физиками из Саровского физико-технического института – филиала Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – впервые в мире разработан электрогенератор, при помощи которого из атмосферного воздуха выделяется чистая фракция NO, которая непосредственно через дыхательные пути доставляется в организм человека. Это физико-инженерное решение позволило полностью предотвратить развитие азотистого стресса, который развивается в ответ

на воздействие диоксида азота (NO₂) и пероксинитрита (OONO) повышенной концентрации.

Сегодня в России сформирована группа ученых, которые активно внедряют NO в клиническую практику. Среди лидеров, принимающих участие в этом процессе, следует упомянуть академиков и членов-корреспондентов Российской академии наук *Г.Т.Сухих*, *Е.В.Шляхто*, *В.Д.Селемира*, *С.Д.Варфоломеева*, а также профессоров *А.Ф.Ванина*, *В.И.Козлова*. Конечно, на этом история изучения роли NO в человеческом организме не заканчивается.

Приступая к обсуждению второго вопроса – основных биологических эффектов NO – следует сделать ссылку на те научные данные, которые подводят к пониманию NO как биологического диагностического маркера и лекарственного средства. Основные биологические эффекты NO представлены на рис. 2.

Среди представленных на рис. 2 биологических эффектов особое место занимает роль NO в регуляции сосудистого тонуса микроциркуляторного русла кровообращения и реологические свойства крови, проходящей через капилляры и венулы. Эта часть кровообращения может быть исследована с помощью современных методов капилляроскопии, т. е. лечебную дозу NO представляется возможным титровать. Помимо вазодилатирующего эффекта NO, вызывает интерес его влияние на эластические свойства эритроцитов, что имеет большое значение при транспортировке NO эритроцитами и тромбоцитами через микроциркуляторное русло кровообращения (рис. 3). Также в последнее время проводятся активные исследования роли NO в мужском здоровье. В США активно действует программа по мужскому здоровью, при этом мужчинам предлагаются ингаляции NO и диетические программы с повышенным содержанием нитратов – предшественников NO.

Идея *Л.А.Блюменфельда* и *А.Ф.Ванина* о роли NO в регуляции гипоксемии нашла подтверждение в исследованиях последнего времени. В газообмене человеческого организма патогенетическая роль принадлежит диссоциации кислорода в эритроциты в его



Рис. 2. Основные биологические эффекты оксида азота

Figure 2. The main biological effects of nitric oxide

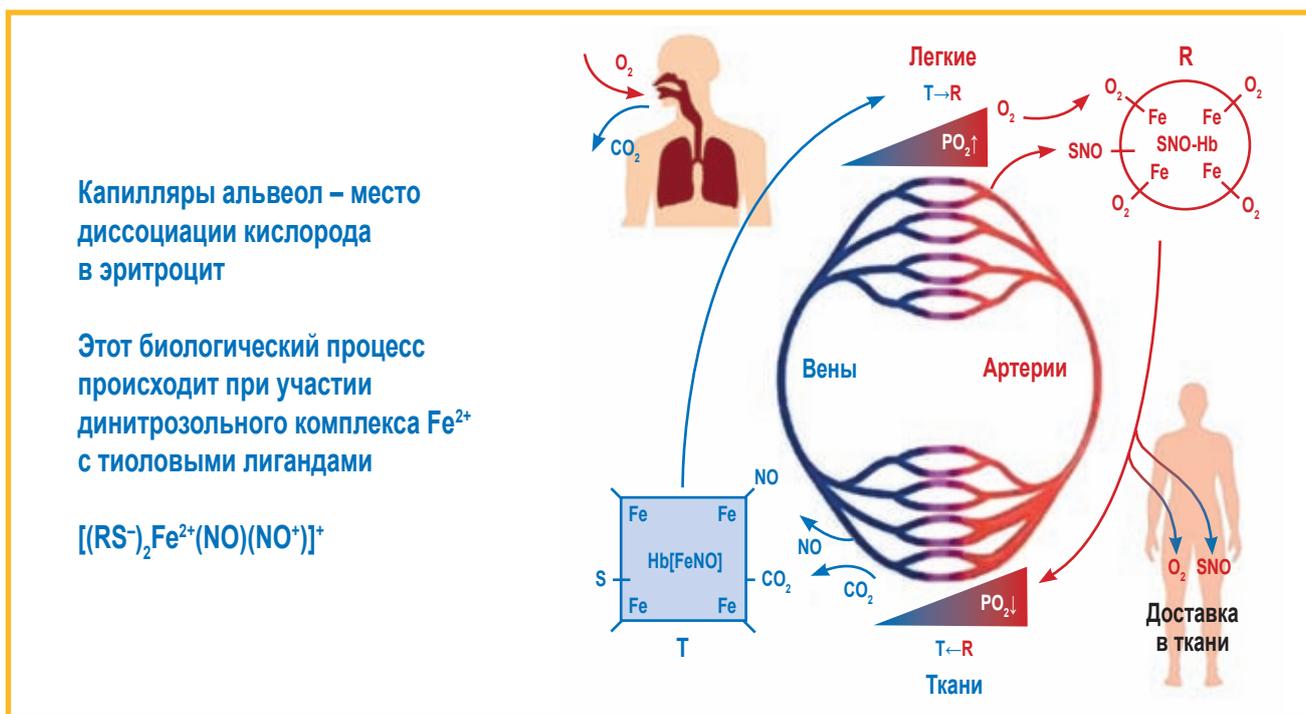


Рис. 3. Схема транспортировки оксида азота эритроцитами
Figure 3. Scheme of nitric oxide transport by erythrocytes

гемическую структуру, что происходит в капиллярах альвеол; здесь же осуществляется элиминация двуокиси углерода. Роль NO сводится, с одной стороны, к регуляции процесса диссоциации кислорода, с другой – он вместе с двуокисью углерода оказывает влияние на биологический ритм дыхательного центра, как на его вентральные, так и дорзальные ядра. Эритроциты, которые включаются в легочное кро-

вообращение, содержат динитрозильный комплекс железа с тиоловыми лигандами (см. рис. 3). Таким образом, современные данные подтверждают гипотезу Л.А.Блюменфельда, обозначенную как «умный азот».

На сайте *Berkeley Life* опубликованы данные о синтезе NO в зависимости от возраста человека. На рис. 4 представлены данные о синтезе NO эндотелиальными клетками сосудов человеческого организма. Показано,

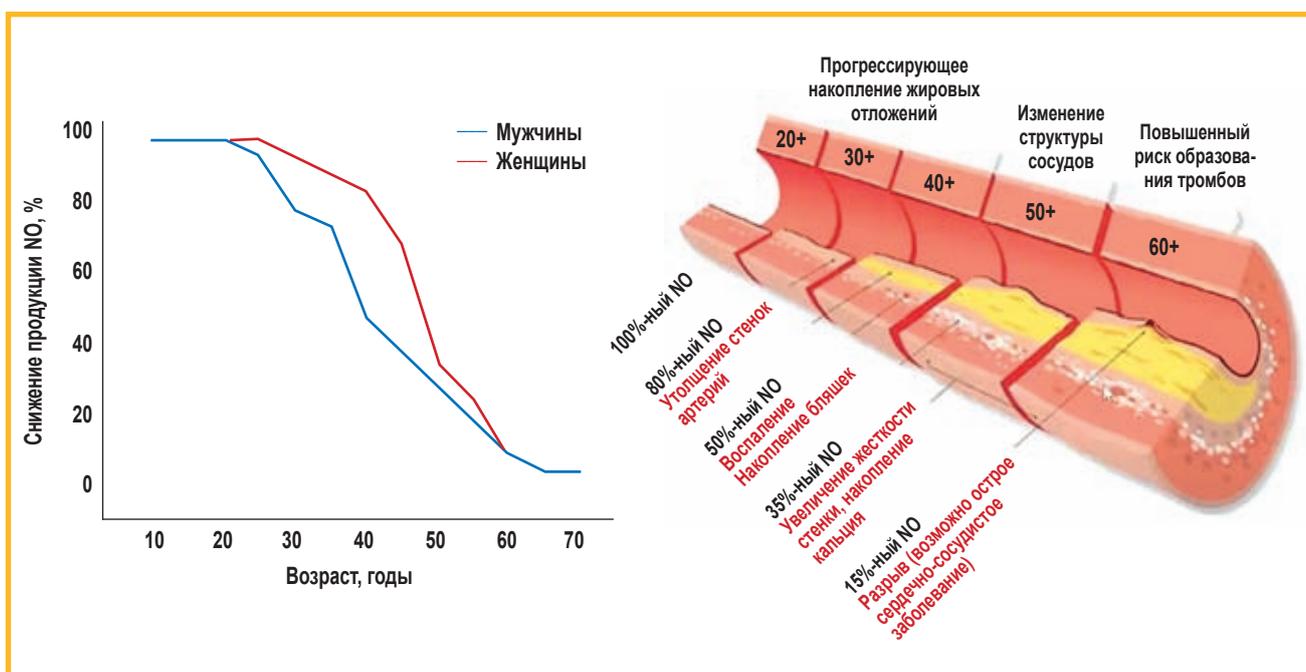


Рис. 4. Зависимость синтеза оксида азота эндотелиальными клетками сосудов человеческого организма от возраста
Figure 4. Dependence of nitric oxide synthesis by human vascular endothelial cells on the age

что после 60 лет происходит значительная редукция в функции эндотелиальной синтетазы, участвующей в синтезе NO.

Эта принципиально новая информация позволяет по-новому взглянуть на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний и связать развитие атеросклеротического процесса не только с эндотелиальной дисфункцией, но и указать на патогенетическую роль NO.

Одним из важных аспектов метаболической характеристики NO является чувствительность сосудов к эффекту вазодилатации NO. Так, у детей с признаками легочной гипертензии (ЛГ) наблюдается ответ на низкие дозы NO, тогда как у взрослых требуется кратное повышение дозы NO, особенно если они больны сахарным диабетом.

Существуют 2 пути метаболизма NO, при этом наиболее изученным является синтез NO с участием

синтетазы из аминокислоты (L-аргинин). Другой, менее изученный путь, представляет образование NO из нитратов (пищевой путь). На рис. 5 схематически представлены оба пути метаболизма NO.

Более подробно пищевой путь синтеза NO представлен на рис. 6. Из представленной схемы метаболизма NO особое внимание обращает на себя роль желудочно-кишечного тракта в синтезе нитратов, их трансформации в нитриты и в конечном счете — в NO.

Синтез NO в равной степени обеспечивает каждый из путей метаболизма, однако наиболее активно изучается пищевой путь; для его оценки используются показатели нитратов. При сниженной концентрации нитратов рекомендуется употреблять в пищу определенные овощи, при помощи которых возможно восстановить наметившийся дисбаланс в метаболизме

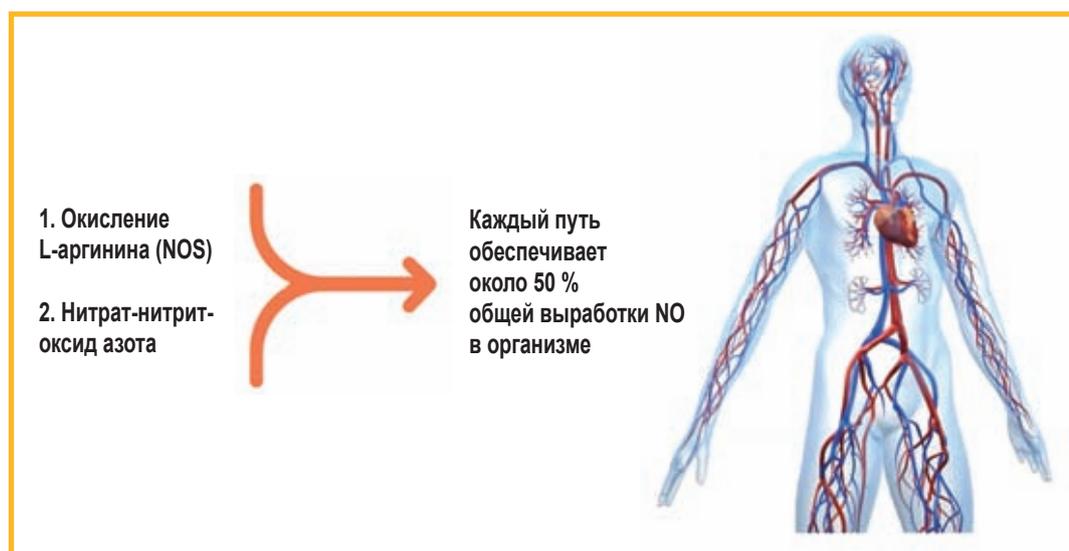


Рис. 5. Пути метаболизма оксида азота
Примечание: NOS – синтаза оксида азота.
Figure 5. Nitric oxide metabolic pathways

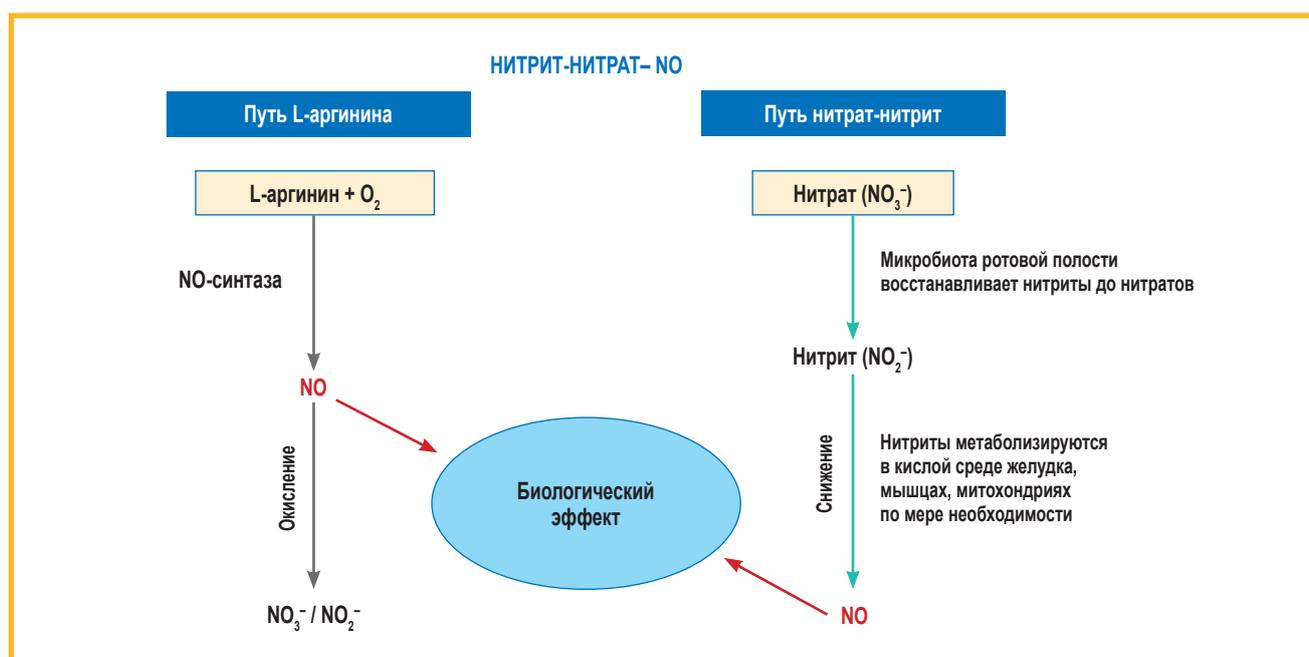


Рис. 6. «Пищевой путь» синтеза оксида азота
Figure 6. “Food pathway” of nitric oxide synthesis

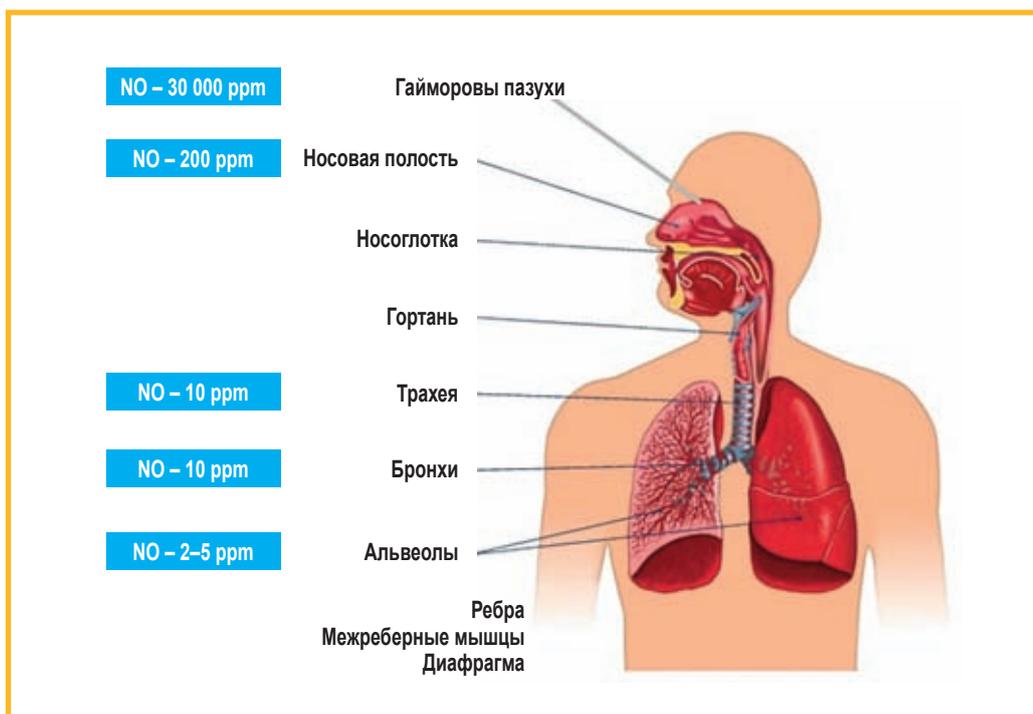


Рис. 7. Распределение оксида азота в респираторной системе
Figure 7. Distribution of nitric oxide in the respiratory system

NO. При этом следует подчеркнуть, что каждый орган у человека имеет свой уровень обмена NO.

На рис. 7 представлена характеристика концентраций NO в дыхательной системе.

Наибольшая концентрация NO фиксируется в гайморовых пазухах, достигая 32 000 ppb, в то время как на поверхности альвеол концентрация NO составляет только 2–5 ppb. Естественно, возникает вопрос о роли NO в регуляции физиологических, иммунологических функций дыхательной системы. Верхний отдел респираторной системы играет важную роль в формировании механизмов защиты. Поступающий в дыхательные пути воздух очищается от поллютантов, происходит адгезия микробов, вирусов, грибов с последующей их элиминацией. В связи с этим следует подчеркнуть роль NO в регуляции микроциркуля-

ции слизистой оболочки респираторного тракта, что необходимо для формирования механизмов защиты дыхательных путей.

Полученные сведения составили основу исследования NO как диагностического маркера при таких заболеваниях, как бронхиальная астма (БА), аспергиллез дыхательных путей, идиопатическая форма ЛГ, первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера) и др.

Далее приводятся данные об NO как биологическом (диагностическом) маркере при диагностике целого ряда заболеваний. На рис. 8 суммированы болезни, при диагностике которых ориентируются на такой маркер, как NO.

Все заболевания, при которых установлена патогенетическая роль NO, делятся принципиально на

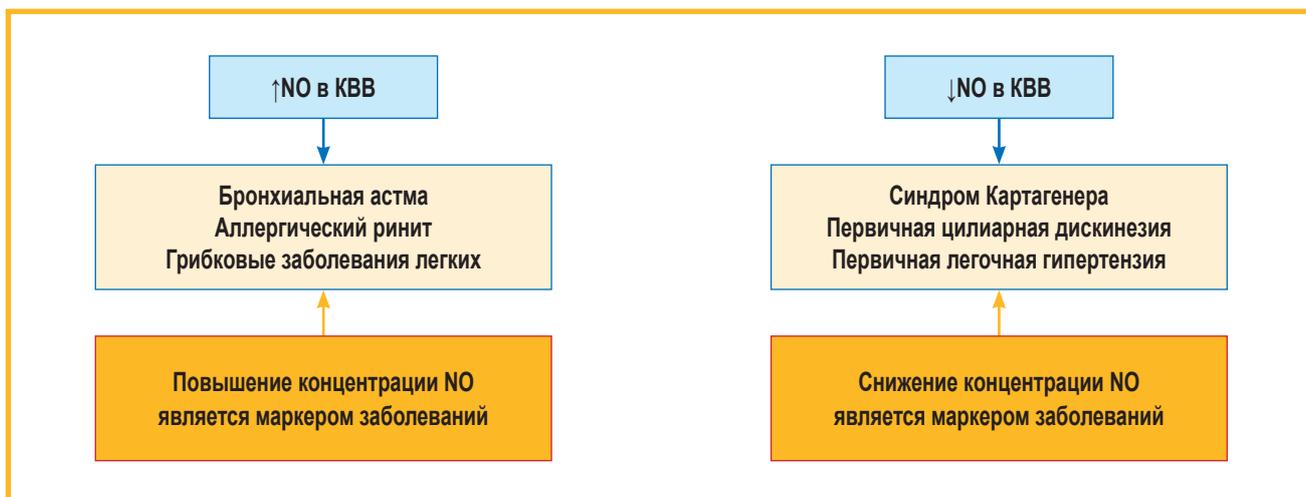


Рис. 8. Оксид азота как биомаркер в диагностике заболеваний респираторной системы
Примечание: КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха.

Figure 8. Nitric oxide as a biomarker in the diagnosis of respiratory system diseases

2 группы – с повышенным и пониженным содержанием маркера NO.

К 1-й группе относятся БА и грибковые заболевания респираторной системы, при этом повышение уровня NO при БА рассматривается как высокочувствительный и специфический тест. *Н.А. Вознесенским* (2000) проведены исследования NO при различных формах и стадиях заболевания (рис. 9).

Концентрация NO в конденсате выдыхаемого воздуха повышается при нативных формах заболевания. При терапии стероидными гормональными препаратами происходит значительная редукция содержания NO. Данный фактор сыграл большую роль в развитии современного научного направления «бризомика». NO не повышался при других легочных заболеваниях таких, как хроническая обструктивная болезнь легких, муковисцидоз, идиопатический легочный фиброз. Таким образом, в современной клинической практике измерение NO играет важную роль в диагностике, особенно ранних форм БА. В последние годы появились публикации о диагностической роли NO при аспергиллезе и некоторых других микотических заболеваниях органов дыхания.

В клинической практике разработан тест, предназначенный для определения микроциркуляции крови в капиллярах, артериолах и венах и ее ответа на ингаляцию NO. Этот диагностический тест позволяет установить не только реакцию микроциркуляции на гемодинамический эффект NO, но и персонализировать его лечебную дозу. Особую категорию пациентов, которые нуждаются в высоких, порой мегадозах NO, составляют больные сахарным диабетом. Эти данные коррелируют с выраженной эндотелиальной дисфункцией у больных сахарным диабетом. Дети более чувствительны к низким дозам NO, о чем сви-

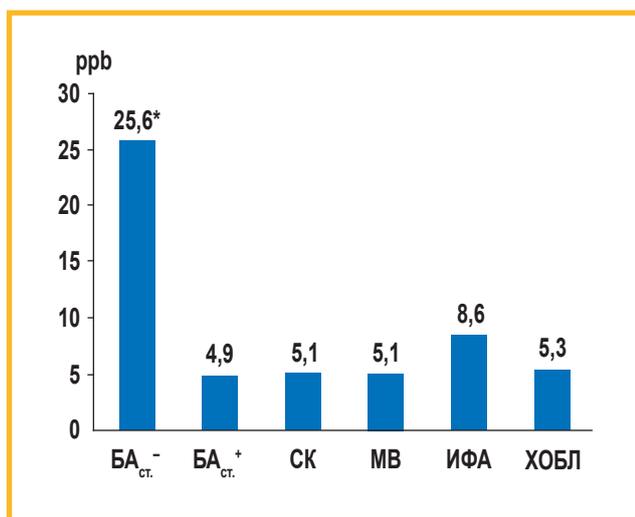


Рис. 9. Уровень оксида азота, выдыхаемого при различных легочных заболеваниях

Примечание: БА_{ст. -} – стероид-независимая бронхиальная астма; БА_{ст. +} – стероид-зависимая бронхиальная астма; СК – синдром Картагенера; МВ – муковисцидоз; ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; * – достоверно отличается от контроля.

Figure 9. Level of nitric oxide exhaled in pulmonary diseases
Note: * – significantly differs from the control.



Подбор дозы ингаляционного NO

- Ингаляции NO в дозах 20, 40, 60, 70, 80 ppm через носовые канюли в течение как минимум 15 мин
- При снижении среднего ДЛА > 20 % больные оценивались как ответившие на вазодилатирующую терапию
- Точное титрование дозы NO проводилось регулированием вручную
- Для контроля безопасности терапии NO проводилось постоянное мониторирование NO₂ (≤ 0,5 ppm)

Рис. 10. Подбор дозы ингаляционного оксида азота
Примечание: ДЛА – давление в легочной артерии.

Figure 10. Dose selection of inhaled nitric oxide

детельствуют наблюдения за детьми с ЛГ. Необходимо подчеркнуть, что при диагностике ЛГ используется тест на реактивность сосудов малого круга кровообращения, которая оценивается после ингаляции NO. В клинических условиях разработан диагностический тест по титрованию дозы NO (рис. 10).

Таким образом, диагностический тест с применением NO может быть проведен при оценке микроциркуляции крови или мониторинге давления в легочной артерии.

Особый интерес прикован к лечебным эффектам NO. Сегодня трудно назвать ту область медицины, в которой не было бы попыток применения NO с лечебной целью. Области медицины, в которых NO изучается особенно интенсивно, представлены на рис. 11.

Согласно накопленному клиническому опыту показано, что многие лечебные эффекты NO связаны с его способностью улучшать циркуляцию крови в русле микрососудов, что, в свою очередь, способствует диффузии кислорода в ишемизированную ткань. Подобный клинический опыт накоплен также в области лечения пациентов с постковидным синдромом (ПКС) и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). У больных с наиболее характерным клиническим симптомом является одышка, возникающая при минимальной физической нагрузке. Одышка при ПКС часто развивается также на фоне целого ряда неврологических и психических проблем (снижение памяти, депрессия, быстрая утомляемость и другие проявления). Терапия NO оказывает быстрый эффект в купировании как неврологических, так и пульмонологических проявлений ПКС.

На рис. 12 представлены данные об изменении параметров микроциркуляции под воздействием ингаляций NO и молекулярного водорода, а также изменении объемной и линейной скорости движения крови в венах и артериолах.

Более консервативной является природа сладжей. Изменения со стороны реологических свойств кро-



Рис. 11. Роль оксида азота при терапии различных патологий
Примечание: СД – сахарный диабет; АД – артериальное давление.

Figure 11. The role of nitric oxide in the treatment of various medical conditions

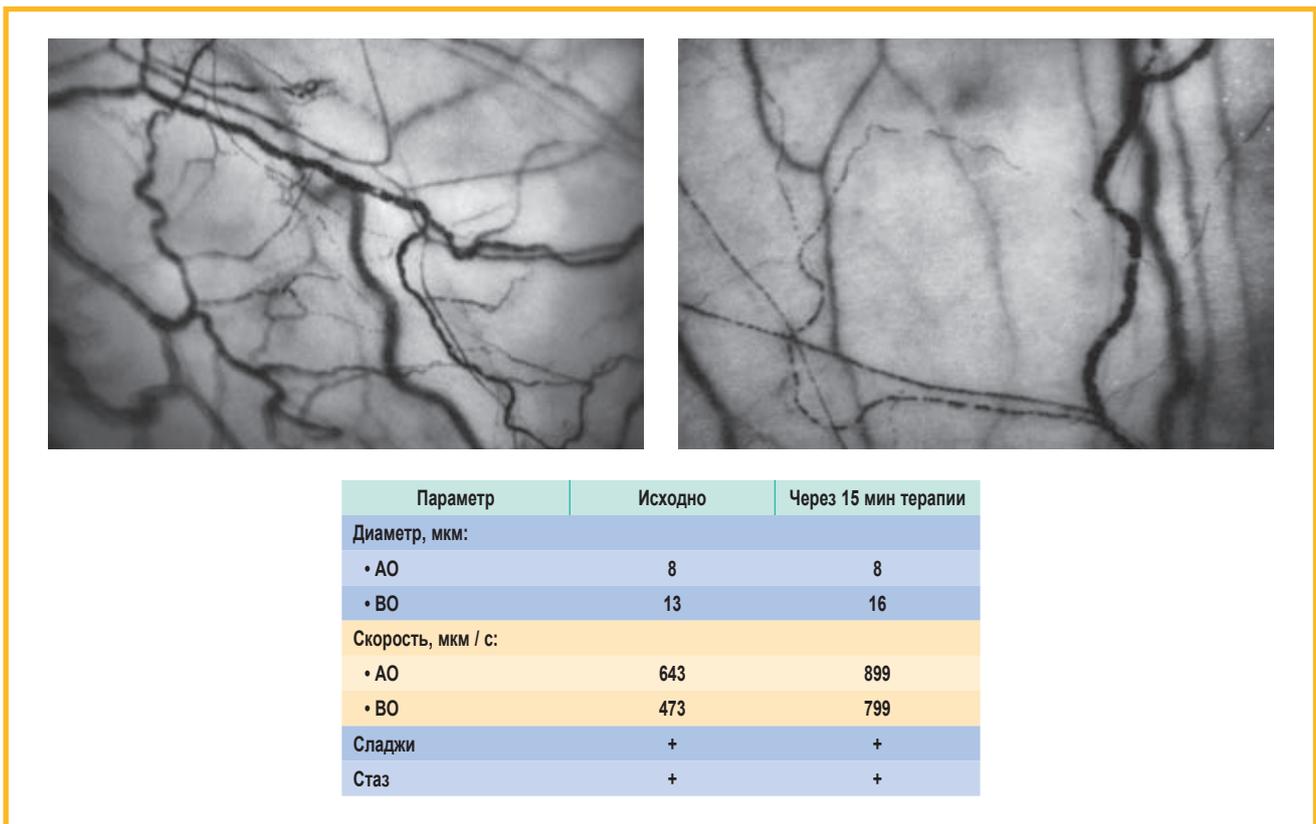


Рис. 12. Динамика показателей капилляроскопии на фоне терапии оксидом азота и молекулярным водородом
Примечание: АО – артериальный отдел; ВО – венозный отдел.

Figure 12. Dynamics of capillaroscopy parameters during therapy with nitric oxide and molecular hydrogen

ви наступают гораздо позже изменений гемодинамических параметров микроциркуляторного русла. Характер этих патобиологических изменений у больных с ПКС свидетельствует о высокой ранимости эндотелиоцитов сосудов микроциркуляторного русла

и длительных сроках восстановления физиологических параметров гемодинамики и реологии крови микроциркуляторного русла.

Другая категория пациентов, которым требуется особое внимание, – это лица с ТЭЛА не только



Рис. 13. Данные компьютерной томографии у больного с острой тромбоэмболией легочной артерии, осложненной развитием инфарктной пневмонии, и успешное ее разрешение при назначении ингаляций оксида азота

Figure 13. Computed tomography data in a patient with acute thromboembolism complicated by the development of infarction pneumonia and its successful resolution after nitric oxide inhalations

в острой фазе, но и с хронической тромбоэмболической болезнью легких. Если при острой форме ТЭЛА целью является улучшение гемодинамики пульмонального кровообращения, то при хронической форме ТЭЛА речь идет о регулировании давления в легочной артерии. На рис. 13 представлены данные компьютерной томографии, выполненной у больного с острой ТЭЛА, осложненной развитием инфарктной пневмонии, и успешного ее разрешения при назначении ингаляций NO. Необходимо подчеркнуть, что восстановление морфологической структуры легочной ткани и нормализация параметров гемодинамики малого круга кровообращения произошли достаточно быстро.

Рассмотрен опыт применения NO у пациентов с ПКС и ТЭЛА. Необходима организация мультицентровых исследований для более глубокой оценки эффективности терапии NO и выработки критериев для его дозировки и продолжительности лечебных мероприятий.

Заключение

Таким образом, накопленный клинический опыт свидетельствует об эффективности NO в таких областях, как трансплантология, кардиология, эндокрино-

логия, андрология, спортивная медицина и др. В конце 1940-х годов Л.А.Блюменфельдом высказаны представления о роли NO в формировании целого ряда биологических эффектов, основу которых составляет связь гемической структуры гемоглобина в транспортировке кислорода. Существенный вклад в рассмотрение NO не только как диагностического, но и лечебного газа внесен отечественными химиками и физиками. В современной медицинской практике в ряде диагностических алгоритмов используется тест с NO для диагностики БА, грибковой колонизации дыхательных путей, ЛГ и синдрома Картагенера. Значительные перспективы открываются при исследовании роли NO в микроциркуляции крови. Впервые в истории медицины найден способ индивидуального подбора лечебной дозы NO, при этом эффективность существенно повышается при титровании терапевтической дозы.

Большой интерес в практической медицине представляет применение NO с лечебной целью. Приведен персональный опыт по применению NO у больных с ПКС и ТЭЛА. Бесспорно, для более углубленной оценки эффективности терапии NO и выработки критериев его дозировки и продолжительности лечебных мероприятий необходимы мультицентровые исследования.

Информация об авторе / Author Information

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)