Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях

С.К.Соодаева^{1,2}, И.А.Климанов¹, Л.Ю.Никитина³

1 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России»: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

3 – Бюджетное учреждение высшего образования «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»: 628007, Ханты-Мансийск, ул. Мира, 40

Резюме

В обзоре охарактеризованы уникальные звенья функционирования цикла оксида азота (NO) в организме. Расширена концепция цикла NO, включающая и NO-синтазную, и NO-синтаза-независимую составляющую его синтеза, и сопутствующий каскад окислительно-восстановительных, в разной степени обратимых реакций; показана роль не-NO-синтазных составляющих цикла. Дана развернутая характеристика субстратов для синтеза NO в организме человека, которыми могут служить NO, нитрит- и нитрат-анионы, органические нитраты, а также нитраты и нитриты пищевых продуктов. Показана роль микробиоты человека в цикле NO. Определена роль значимых компонентов нитрит- и нитратредуктазных систем в цикле NO, механизмы их активации и дезактивации (участие ферментов, кофакторов, гомеостатических показателей и др.) при различных условиях, что позволяет детализировать механизмы регулирования цикла NO для таргетного воздействия терапевтических агентов.

Ключевые слова: оксид азота, нитриты, нитраты, нитритредуктаза, нитратредуктаза.

Для цитирования: Соодаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Особенности цикла оксида азота при респираторных заболеваниях. *Пульмонология*. 2016; 26 (6): 753–759. DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-753-759

Particularities of nitric oxide cycle in respiratory disease

Svetlana K. Soodaeva^{1,2}, Igor' A. Klimanov¹, Lidiya Yu. Nikitina³

1 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; ul. Odinnadtsataya Parkovaya 32, build. 4, Moscow, 105077, Russia;

2 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;

3 – Khanty-Mansiysk State Medical Academy; ul. Mira 40, Khanty-Mansiysk, 628007, Russia

Abstract

This review describes unique components of nitric oxide (NO) cycle in humans. The NO cycle involves NO-synthase, NO-synthase independent component and oxidation-reduction reactions. Substrates for NO synthesis could be nitric oxides, nitrite and nitrate anions, organic nitrates, and food nitrates and nitrites. A role of human microbiota has been discussed. A role of important components of nitrite reductase and nitrate reductase systems in the NO cycle, activation and deactivation mechanisms were also described including enzymes, co-factors, homeostasis parameters, etc. These findings help to understand regulatory mechanisms of NO cycle that is important for targeted treatment.

Key words: nitric oxide, nitrates, nitrites, nitrite reductase, nitrate reductase.

For citation: Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Yu. Particularities of nitric oxide cycle in respiratory disease. *Russian Pulmonology*. 2016; 26 (6): 753–759 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-6-753–759

Оксид азота II (NO) до недавнего времени был известен главным образом как токсичный газ в атмосфере больших городов и рассматривался преимущественно, если не исключительно, с точки зрения проблем экологии [1]. Однако большое количество исследований в области сосудистой физиологии, патофизиологии, нейрологии, биохимии, фармакологии, иммунологии убедительно показали, что эта молекула синтезируется в живых организмах и обладает широким спектром биорегуляторного действия [2–5]. L.E.Gustafsson (1991) NO II обнаружен в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у животных и здоровых людей [6], а в дальнейшем выявлены изменения уровня NO в КВВ при ряде заболеваний респираторной системы (бронхиальная астма, бронхоэктазы, системные заболевания соединительной

ткани, синдром апноэ сна, туберкулез легких, осложнения после трансплантации легких, муковисцидоз) [2–5, 7].

В настоящее время считается, что NO образуется из аргинина посредством NO-синтазы и вступает во множество конкурирующих реакций: комплекс O_2 с гемоглобином ($Hb-O_2$) и другими гемовыми белками окисляет его в нитрат-анион (NO_3^-); при взаимодействии с супероксидом (O_2^-) образуется токсический пероксинитрит ($OONO^-$); небольшие количества NO восстанавливаются до N_2O . NO окисляется до диоксида NO_2 , дающего высшие оксиды азота (N_2O_3 и N_2O_4) и множество других реакций [8]. В подавляющем большинстве исследований *in vivo* и *in vitro* последних десятилетий модификация продукции NO и следующий каскад молекулярных

Рис. 1. Цикл оксида азота
Figure 1. The nitric oxide cycle

и функциональных реакций рассматриваются в контексте изменения генерации NO в NO-синтазной составляющей цикла NO [2–5, 7, 9]. Накопленный многолетний опыт по изучению метаболизма NO при патологии легких [10, 11], в т. ч. в сочетании с коморбидными состояниями [12–14], позволяет расширить концепцию цикла NO, включающую и NO-синтазную и NO-синтаза-независимую составляющую его синтеза и сопутствующий каскад окислительно-восстановительных в разной степени обратимых реакций (рис. 1). Особый интерес представляет функционирование NO-синтаза-независимой составляющей цикла с выявлением молекулярных механизмов работы ее компонентов и системы в целом.

Пути неферментативного синтеза оксида азота в NO-синтаза-независимой составляющей цикла оксида азота

Несмотря на то, что химические реакции, сопровождающиеся выделением NO, изучены в неорганической химии давно, их протекание при физиологических процессах, до открытия эндогенного синтеза NO, казалась невозможной. Известны следующие оксиды азота: оксид азота I (N₂O), оксид азота II

(NO), оксид азота III (N₂O₃), оксид азота IV (NO₂) и оксид азота V (N₂O₅), в которых он проявляет степени окисления от +1 до +5. Оксиды NO, NO₂, N₂O₄, N₂O₃ довольно легко превращаются друг в друга и эти трансформации могут рассматриваться как неферментативные реакции образования NO. Практически все эти реакции являются обратными реакциями в обратимых реакциях взаимодействия NO с различными молекулами, (кислородом и его активными формами, аутовзаимодействия и взаимодействия с другими оксидами азота) [8]. Благодаря тому, что прямые и обратные реакции имеют различные константы скорости (*k*), а также в зависимости от условий микроокружения разнятся концентрации субстратов и продуктов, то возможно регулирование концентрации NO в конкретных локальных условиях *in vivo*. Особое значение придается фазовому компоненту регуляции течения этих реакций, т. к. коэффициенты растворения, в частности NO, отличаются для гидрофобной и гидрофильной фаз (рис. 2).

Известны следующие возможности получения NO при взаимодействии HNO₃ с некоторыми металлами, например с медью, входящей в активные центры ряда ферментных систем*:

* Третьяков Ю.Д. Неорганическая химия. М.: Академия; 2004, т. 1, 2; 2007, т. 3, 4.

Источником оксида азота являются и другие ферментативные реакции:

В условиях *in vivo* данные реакции обычно не рассматриваются. Однако в ряде работ зарегистрировано выделение NO при попадании нитрита слюны в желудок [15].

Органические нитраты как субстрат синтеза оксида азота в SNO-независимой составляющей цикла оксида азота

Вещества, влияющие на метаболизм NO путем усиления его продукции, довольно давно и успешно применяются в медицинской практике. Так, около 130 лет применяется нитроглицерин (НГ) (1-, 2-, 3-тринитроксипропан) – сложный эфир глицерина и азотной кислоты – фармакологический препарат из группы нитратов. Основным свойством этих препаратов является способность вызывать расслабление гладкой мускулатуры сосудов. К нитровазодилаторам относятся органические нитраты, а также сиднонимин (молсидомин) и другие (амилнитрит). В клинической практике наиболее распространены органические нитраты (НГ, изосорбида динитрат,

изосорбида моонитрат)**. Эффекты этих соединений, опосредованных функционированием нитрат-, нитритредуктазных составляющих, соответствуют предлагаемой концепции цикла NO. Принято считать, что основным действующим соединением при применении органических нитратов является NO или SNO с последующей активацией гуанилатциклазы. Именно через реакцию с гуанилатциклазой реализуется роль NO как сигнальной молекулы. Активация гуанилатциклазы приводит к превращению комплекса $\text{Mg} + 2$ -гуанозинмонофосфат (ГМФ) в циклический ГМФ (цГМФ) и последующей активации цГМФ-зависимых протеинкиназ, что завершается регуляцией активности фосфодиэстераз и ионных каналов [16]. Однако молекулярный процесс биотрансформации НГ в NO до сих пор не изучен. Во всех работах рассматриваются лишь эффекты, которые связаны с уже образованным NO. Показано, что продуктами биотрансформации в тканях НГ являются: 1-, 2-глицериндинитрат, 1-, 3-глицериндинитрат, нитрит-анион, NO или SNO. Ряд внутриклеточных ферментов в настоящее время рассматриваются как предполагаемые участники реакции восстановления НГ, а именно – глутатион-S-трансфераза, цитохром P450-редуктаза, цитохром P450, ксантиноксидаза [16]. В последних работах отмечена роль митохондриальной альдегиддегидрогеназы [17].

Рис. 2. Взаимопревращения высших оксидов азота
Figure 2. Interconversion of higher nitric oxides

** Харкевич Д.А. Фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.

Микробиота как участник цикла оксида азота

Естественные микробиоты могут оказывать существенное влияние на метаболизм многих веществ и процессов в организме хозяина. Трансформация, в частности респираторного микробиота с закреплением представителей условно-патогенной и патогенной флоры, связано с обострениями и утяжелением течения многих хронических заболеваний респираторного тракта [18].

Известно, что ряд бактерий способны выделять газообразные оксиды азота. В качестве субстратов реакций используются акцепторы электронов с высоким окислительно-восстановительным потенциалом, такие как нитрит- и нитрат-анионы. Восстановление нитрата до газообразных оксидов азота — т. н. нитратное дыхание или денитрификация — является процессом анаэробного дыхания бактерий. В цепи реакций (4) принимают участие ряд ферментов — нитратредуктаза, NO-образующая нитритредуктаза, редуктаза оксида азота и редуктаза закиси азота соответственно [19–21].

Восстановление нитратов и нитритов у прокариот:

Денитрифицирующие бактерии широко распространены. Способность к денитрификации обнаружена у представителей более чем 40 родов эубактерий и только у 1 группы архебактерий. Среди

эубактерий способностью к денитрификации обладают грамотрицательные протеобактерии родов *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Paracoccus*, *Hyphomicrobium* и *Thauera*, а также некоторые представители грамположительных бактерий рода *Bacillus* [20].

Теоретически эти пути образования нитрита и NO актуальны и в организме человека. Однако данный вопрос остается практически неизученным. До открытия эндогенного синтеза NO из аргинина присутствие нитрита в организме человека связывалось исключительно с деятельностью микрофлоры желудочно-кишечного тракта, хотя наличие нитрозосоединений в тканях и жидкостях человека известно очень давно [8]. В работе *C. Duncan et al.* продемонстрировано восстановление микрофлорой ротовой полости нитратов до нитритов [22]. Помимо этого, лавинообразный рост метаболитов NO в крови при септическом шоке может быть связан со степенью бактериурии и / или типом микрофлоры [23]. Соответственно микробиоты кожи, желудочно-кишечного и респираторного тракта и т. п., а также их количественное и качественное изменение при тех или иных физиологических / патофизиологических процессах влияют на цикл NO. Изучению состава микробиот респираторного тракта при различных заболеваниях легких посвящается все большее число работ, а выявление связей состава микроорганизмов с циклом NO при этих заболеваниях представляется перспективным.

Рис. 3. Работа глобиновых белков в нитритредуктазной системе человека: константы скорости образования (k) оксида азота для различных гемопротеинов (Hb, Mb, Ngb) из нитрит-аниона

Примечание: нейроглобин имеет наибольшую скорость превращения нитрита в оксид азота (отмечено красным)

Figure 3. Globin function in human nitrite reductase system: the rate constants (k) of nitric oxide production from nitrite-anion for different haemoproteins (Hb, Mb, Ngb).

Note. Neuroglobin has the highest rate of transformation of nitrite to nitric oxide (in red).

Неорганические нитраты и нитриты как субстрат синтеза оксида азота в SNO-независимой составляющей цикла оксида азота

Нитрат- и нитрит-анионы рассматриваются рядом исследователей как стабильные метаболиты NO и присутствуют в живых организмах в микромолярных количествах [24]. Кроме того, различное, но существенное количество этих ионов поступает с водой и пищей. Отравления избыточным содержанием нитратов и нитритов доказывают их активное участие в метаболических процессах в живом организме путем встраивания в звенья цикла NO [25].

Известно, что эукариоты, в частности грибы и клетки печени животных, способны к выделению N_2O , в особенности на средах с нитритами. Однако в отличие от бактерий этот процесс не сопряжен с получением энергии и осуществляется для детоксикации организма от нитритов [20]. У растений ассимиляционное восстановление нитрата до нитрита используется в реакциях биосинтеза [20]. У человека данные процессы изучены мало. В единичных работах показано, что нитраты и нитриты могут быть субстратами для синтеза NO. Так, в *R. Weller et al.* отмечена генерация NO кожей при нанесении на нее нитритов [15]. *W.C. Ling et al.* продемонстрирована миорелаксация изолированной аорты кролика в среде с нитритом натрия [26]. Однако как и в случае с органическими нитратами, молекулярные механизмы подобного восстановления (ферменты, кофакторы, параметры гомеостаза и т. д.) не установлены. В качестве основных претендентов на нитрит- и нитратредуктазную активность рассматриваются те же группы ферментов, что и при биотрансформации НГ. Показано, что гемосодержащие протеины способны осуществлять превращение нитритов в NO с различными константами скорости (рис. 3). Из изучаемых в настоящее время гемопротеинов наибольшую скорость превращения нитрита в NO имеет нейроглобин (рис. 3) [27, 28].

Нейроглобин — один из глобиновых белков позвоночных — вовлечен в поддержание газового гомеостаза клетки. Это внутриклеточный гемопротеин, экспрессируемый в центральной и периферической нервной системе, спинномозговой жидкости, сетчатке и эндокринных тканях [27, 29].

По аналогии с бактериальными нитритредуктазами показано включение в работу гемопротеинов в условиях гипоксии в месте экспрессии белка. Отравление нитратами и нитритами проявляется прежде всего в метгемоглобинемии с сопутствующими клиническими симптомами, что связано с окислением железа гема под действием избытка нитратов / нитритов [27].

В работах по изучению содержания метаболитов цикла NO при различных заболеваниях органов дыхания и коморбидных состояниях показано, что среди метаболитов NO наибольшую текущую концентрацию имеют нитрат-анионы. Содержание же нитрит-аниона изменяется от неопределяемых значений (особенно в КВВ) до 20 % содержания нитрат-

и нитрит-анионов. Соотношение нитрат- и нитрит-анионов меняется в зависимости от патофизиологических условий.

Абсолютные значения концентраций также существенно изменяются в зависимости от изучаемой биологической среды от единиц микрометров в КВВ до сотен микрометров — в моче [29].

У пациентов с ХОБЛ — ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС — на фоне антиоксидантной терапии N-ацетилцистеином (НАС) проведено исследование взаимосвязи компонентов цикла NO в КВВ. При этом у всех пациентов в КВВ были измерены NO_3^- и NO_2^- до и после антиоксидантной терапии НАС в дозе 600 мг в сутки в течение 3 мес., применяемой в дополнение к стандартной терапии. Выявлено, что в ходе лечения характер зависимости между содержанием нитрат- и нитрит-анионов менялся от нелинейной до курса до линейной — после курса антиоксидантной терапии. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о различной роли нитрит- и нитрат-анионов в цикле NO.

В связи с тем, что отмечена роль низкой концентрации кислорода в активации нитритредуктазных компонентов цикла NO, в следующей серии работ изучалось влияние условий гипоксии на параметры цикла. В качестве модели гипоксии использовалась интервальная гипоксическая тренировка. Гипоксические тренировки используются для повышения физической работоспособности, улучшения функции жизненно важных систем в экстремальных условиях, комплексной терапии различных заболеваний, существенно улучшая их течение, повышая эффективность лечения и ограничивая использование медикаментозных средств. Обнаружено, что в ходе 3-недельной интервальной гипоксической тренировки происходит увеличение суммарной концентрации нитратов и нитритов в КВВ у детей с бронхиальной астмой легкой степени. Одновременно у них отмечалось улучшение клинического состояния, оцениваемого по стандартизованным шкалам оценки проводимой терапии.

Заключение

Таким образом, цикл NO является сложнорегулируемой системой, имеющей ключевое значение в функционировании организма. Образование NO реализуется и без участия NO-синтаз и сопряжено с активностью ферментных и неферментных компонентов. Нитрат- и нитрит-анионы могут рассматриваться как субстраты в нитрит- и нитратредуктазных звеньях цикла NO.

Таким образом, выяснение роли значимых компонентов нитрит- и нитратредуктазных систем в цикле NO, механизма их активации и дезактивации (участие ферментов, кофакторов, гомеостатических показателей и др.) при различных условиях позволит детализировать принципы регулирования цикла NO. Данная детализация послужит основой для таргетного воздействия терапевтических агентов при множестве патологических процессов респираторной

системы, ассоциированных с дисбалансом разнонаправленных каскадов продукции и модификации NO [30, 31].

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Публикация подготовлена без участия спонсоров.

Conflict of interest

There is no conflict of interest. The study was performed without any sponsorship.

Литература

- Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин – NO. *Патологическая физиология*. 1996; 1: 34–39.
- Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (1): 21–25.
- Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., Владимиров Ю.А. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов. *Успехи биологической химии*. 2007; 47: 259–292.
- Dhir A., Kulkarni S.K. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide*. 2011; 24 (3): 125–131. DOI: 10.1016/j.niox.2011.02.002.
- Han X., Fink M.P., Uchiyama T. et al. Increased iNOS activity is essential for pulmonary epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286: 259–267. DOI: 10.1152/ajplung.00187.2003.
- 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. DOI: 10.1016/0006-291x(91)91268-h.
- Barnes P.J., Belvisi M.G. Nitric oxide and lung disease. *Thorax*. 1993; 48 (2): 1034–1043. DOI: 10.1136/thx.48.10.1034.
- Недоспасов А.А., Беда Н.В. Биогенные амины. *Природа*. 2005; 7: 35–42.
- Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности. *Биохимия*. 2002; 67 (3): 353–376.
- Елисеева Т.И., Кульпина Ю.С., Соодаева С.К., Кубышева Н.И. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с различным уровнем контроля бронхиальной астмы. *Современные технологии в медицине*. 2010; 4: 42–47.
- Kubysheva N., Soodaeva S., Postnikova L. et al. Associations between indicators of nitrosative stress and levels of soluble HLA-I, CD95 molecules in patients with COPD. *COPD*. 2014; 11 (6): 639–644. DOI: 10.3109/15412555.2014.898042.
- Соодаева С.К., Климанов И.А., Ли Т.В. и др. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга. *Пульмонология*. 2012; 1: 31–34.
- Soodaeva S., Li T., Klimanov I. et al. Nitric oxide metabolism in COPD comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P3822.
- Weller R., Patullo S., Snith L. et al. Nitric oxide is generated on the skin surface by reduction of sweat nitrate. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107: 327–331.
- 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.
- Chen Z., Zhang J., Stamler J. S. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *PNAS*. 2002; 99 (12): 8306–8311.
- Огородова Л.М., Федосенко С.В., Попенко А.С. и др. Сравнительный анализ орофарингеальной микрофлоры у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой различной степени тяжести. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (6): 669–678.
- Ленглер Й., Древе Г., Шлегель Г., ред. Современная микробиология. Прокариоты (пер. с англ.). М.: Мир; 2005.
- Sparacino-Watkins C., Stolz J.F., Basu P. Nitrate and periplasmic nitrate reductases. *Chem. Soc. Rev.* 2014; 43: 676–706. DOI: 10.1039/c3cs60249d.
- Reimann F.J., Adelroth P. Proton transfer in bacterial nitric oxide reductase. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34 (1): 188–190. DOI: 10.1042/bst0340188.
- Duncan C., Dougal H., Johnston P. et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nat. Med.* 1995; 1: 546–551. DOI: 10.1038/nm0695-546.
- Тазина Е.В., Клычникова Е.В., Матвеев С.Б. и др. Взаимосвязь уровня оксида азота с показателями эндогенной интоксикации при сепсисе. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 9: 58–61.
- Запруднова Е.А., Климанов И.А., Соодаева С.К. Новые подходы к раннему выявлению атопических состояний у детей. *Пульмонология*. 2010; 5: 70–73.
- Хайруллин Д.Д., Жестков Н.Н. Гематологические и электрокардиографические показатели овец при отравлении нитратами и нитритами. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана*. 2011; 208: 288–293.
- Ling W.C., Lau Y.S., Murugan D.D. et al. Sodium nitrite causes relaxation of the isolated rat aorta: By stimulating both endothelial NO synthase and activating soluble guanylyl cyclase in vascular smooth muscle. *Vascular. Pharmacol.* 2013; 74: 87–92. DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.014.
- Tiso M., Tejero J., Basu S. et al. Human neuroglobin functions as a redox-regulated nitrite reductase. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (20): 18277–18289. DOI: 10.1074/jbc.m110.159541.
- Brunori M., Vallone B. A globin for the brain. *FASEB J.* 2016; 20 (13): 2192–2197. DOI: 10.1096/fj.06-6643rev.
- Климанов И.А., Соодаева С.К. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта. *Пульмонология*. 2009; 2: 113–119.
- Soodaeva S., Klimanov I., Lisitsa A., Zaprudnova E. The nitric oxide (NO) metabolites in monitoring and therapy of bronchial asthma. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 738–739.
- Лисица А.В., Климанов И.А., Соодаева С.К. Метаболизм оксида азота при бронхиальной астме: возможности применения фосфолипидных препаратов. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing; 2013.

Поступила 10.11.16

References

- Markov Kh.M. About L-arginin-NO bioregulatory system. *Patologicheskaya fiziologiya*. 1996; 1: 34–39 (in Russian).
- Ashutosh K. Nitric oxide and asthma: a review. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2000; 6 (1): 21–25.
- Osipov A.N., Borisenko G.G., Vladimirov Yu.A. Biological role of hemoprotein nitrosyl complexes. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2007; 47: 259–292 (in Russian).
- Dhir A., Kulkarni S.K. Nitric oxide and major depression. *Nitric Oxide*. 2011; 24 (3): 125–131. DOI: 10.1016/j.niox.2011.02.002.

5. Han X., Fink M.P., Uchiyama T. et al. Increased iNOS activity is essential for pulmonary epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 286: 259–267. DOI: 10.1152/ajplung.00187.2003.
6. 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. DOI: 10.1016/0006-291x(91)91268-h.
7. Barnes P.J., Belvisi M.G. Nitric oxide and lung disease. *Thorax.* 1993; 48 (2): 1034–1043. DOI: 10.1136/thx.48.10.1034.
8. Nedospasov A.A., Beda N.V. Biogenic amines. *Priroda.* 2005; 7: 35–42 (in Russian).
9. Reutov V.P. Nitric oxide cycle in mammals and the rhythmicity. *Biokhimiya.* 2002; 67 (3): 353–376 (in Russian).
10. Eliseeva T.I., Kul'pina Yu.S., Soodaeva S.K., Kubysheva N.I. Nitric oxide metabolites in the exhaled breath condensate in children with bronchial asthma. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2010; 4: 42–47 (in Russian).
11. Kubysheva N., Soodaeva S., Postnikova L. et al. Associations between indicators of nitrosative stress and levels of soluble HLA-I, CD95 molecules in patients with COPD. *COPD.* 2014; 11 (6): 639–644. DOI: 10.3109/15412555.2014.898042.
12. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Li T.V. et al. Change in nitric oxide metabolism in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and chronic cerebral ischaemia. *Pul'monologiya.* 2012; 1: 31–34 (in Russian).
13. Soodaeva S., Li T., Klimanov I. et al. Nitric oxide metabolism in COPD comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P3822.
14. Weller R., Patullo S., Snith L. et al. Nitric oxide is generated on the skin surface by reduction of sweat nitrate. *J. Invest. Dermatol.* 1996; 107: 327–331.
15. 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.
16. Chen Z., Zhang J., Stamler J. S. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *PNAS.* 2002; 99 (12): 8306–8311.
17. Ogorodova L.M., Fedosenko S.V., Popenko A.S. et al. Comparative analysis of oropharyngeal microbiota in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Vestnik RAMN.* 2015; 70 (6): 669–678 (in Russian).
18. Lengeler J., Drews G., Schlegel H., eds. Current Microbiology. Prokaryotes (Translated from English). Moscow: Mir; 2005 (in Russian).
19. Sparacino-Watkins C., Stolzb J.F., Basu P. Nitrate and periplasmic nitrate reductases. *Chem. Soc. Rev.* 2014; 43: 676–706. DOI: 10.1039/c3cs60249d.
20. Reimann F.J., Adelroth P. Proton transfer in bacterial nitric oxide reductase. *Biochem. Soc. Trans.* 2006; 34 (1): 188–190. DOI: 10.1042/bst0340188.
21. Duncan C., Dougal H., Johnston P. et al. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate. *Nat. Med.* 1995; 1: 546–551. DOI: 10.1038/nm0695-546.
22. Tazina E.V., Klychnikova E.V., Matveev S.B. et al. Relationships between nitric oxide level and endogenous intoxication in sepsis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2013; 9: 58–61 (in Russian).
23. Zaprudnova E.A., Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Novel approaches to early diagnosis of atopy in children. *Pul'monologiya.* 2010; 5: 70–73 (in Russian).
24. Khayrullin D.D., Zhestkov N.N. Hematological and electrocardiographic parameters in nitrate and nitrite poisoning in ships. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny imeni N.E.Baumana.* 2011; 208: 288–293 (in Russian).
25. Ling W.C., Lau Y.S., Murugan D.D. et al. Sodium nitrite causes relaxation of the isolated rat aorta: By stimulating both endothelial NO synthase and activating soluble guanylyl cyclase in vascular smooth muscle. *Vascular. Pharmacol.* 2013; 74: 87–92. DOI: 10.1016/j.vph.2015.05.014.
26. Tiso M., Tejero J., Basu S. et al. Human neuroglobin functions as a redox-regulated nitrite reductase. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (20): 18277–18289. DOI: 10.1074/jbc.m110.159541.
27. Brunori M., Vallone B. A globin for the brain. *FASEB J.* 2016; 20 (13): 2192–2197. DOI: 10.1096/fj.06-6643rev.
28. Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Mechanisms of exhaled breath condensate occurrence and oxidative stress markers in respiratory diseases. *Pul'monologiya.* 2009; 2: 113–119 (in Russian).
29. Soodaeva S., Klimanov I., Lisitsa A., Zaprudnova E. The nitric oxide (NO) metabolites in monitoring and therapy of bronchial asthma. *Eur. Resp. J.* 2011; 38 (Suppl. 55): 738–739.
30. Lisitsa A.V., Klimanov I.A., Soodaeva S.K. Nitric Oxide Metabolism in Asthma: Treatment with Phospholipid Agents. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing; 2013 (in Russian).

Received November 10, 2016

Информация об авторах

Сoodaева Светлана Келдибековна – д. м. н., профессор, заведующая лабораторией клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры патологии человека Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Климанов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; тел: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Никитина Лидия Юрьевна – д. м. н., заведующая кафедрой терапии факультета дополнительного профессионального образования Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; тел.: (908) 882-86-20, факс: (3467) 32-45-88, e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru

Author information

Svetlana K. Soodaeva, Doctor of Medicine, Professor, Head of Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Professor at Department of Human Pathology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru

Igor' A. Klimanov, Candidate of Medicine, Senior Researcher at Laboratory of Clinical and Experimental Biophysics, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: igorklimanov@yandex.ru

Lidiya Yu. Nikitina, Doctor of Medicine, Head of Department of Therapy, Faculty of Postgraduate Physician Training, Khanty Mansiysk State Medical Academy; tel.: (908) 882-86-20, факс: (3467) 32-45-88; e-mail: lidiya_nikitina@mail.ru