



ВРЕДНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИОКСИДА АЗОТА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

Барноев Рустам Истамович

Бухарский государственный медицинский институт

Аннотация. Данная статья посвящена изучению изменений пищеварительной функции у людей с легочным фиброзом. Кроме того, в данной работе были изучены остаточные изменения морфологии пищевода, вызванные стрессовыми ситуациями, то есть морфологические изменения в стенке пищевода на разных стадиях легочного фиброза.

Ключевые слова: фиброз легких, стенка пищевода, гистологические, морфометрические, гистохимические и иммуноцитохимические методы.

Синтазы оксида азота синтезируют метастабильный свободнорадикальный оксид азота (NO). Для фермента NOS известны три изоформы: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и индуцируемая - каждая с отдельными функциями. Нейронный фермент (NOS-1) и эндотелиальная изоформа (NOS-3) зависят от кальция и вырабатывают низкие уровни этого газа в качестве клеточной сигнальной молекулы. Индуцируемая изоформа (NOS-2) не зависит от кальция и выделяет большое количество газа, который может быть цитотоксичным.

NOS окисляет гуанидиновую группу L-аргинина в процессе, который потребляет пять электронов и приводит к образованию NO со стехиометрическим образованием L-цитруллина. Процесс включает окисление NADPH и восстановление молекулярного кислорода. Превращение происходит в каталитическом центре, примыкающем к определенному сайту связывания L-аргинина.^[3] NO является важным регулятором и медиатором многочисленных процессов в нервной, иммунной и сердечно-сосудистой системах. К ним относятся расслабление гладкой мускулатуры сосудов, приводящее к расширению сосудов артерий и увеличению кровотока.^[4] NO также является нейромедиатором и связан с активностью нейронов и различными функциями, такими как обучение избеганию. NO также частично опосредует цитотоксичность макрофагов в отношении микробов и опухолевых клеток. Помимо опосредования нормальных функций, NO участвует в таких разнообразных патофизиологических состояниях, как септический шок, гипертония, инсульт и нейродегенеративные заболевания.

Экзогенные источники NO представляют собой мощный способ восполнения NO, когда организм не может вырабатывать достаточно для нормальных биологических функций.^[1] Некоторые эндогенные соединения могут действовать как NO-доноры или вызывать NO-подобные реакции *in vivo*. Нитроглицерин и амилнитрит служат сосудорасширяющими средствами, поскольку в организме они превращаются в оксид азота. Сосудорасширяющий антигипертензивный препарат миноксидил содержит фрагмент NO и может действовать как агонист NO. Аналогичным образом, цитрат Силденафила, широко известный под торговым названием *Vиагра*, стимулирует эрекцию в первую очередь за счет усиления передачи сигналов по пути оксида азота. Яркими примерами являются S-нитрозотиолы, некоторые органические



нитраты, нитрозилированные металлокомплексы, динитрозильные комплексы железа (DNIC) и даже нитрит-анионы (NO_2^-)

Высокое потребление соли снижает выработку NO у пациентов с эссенциальной гипертензией, хотя биодоступность остается нерегулируемой.

Диетический нитрат также является важным источником оксида азота у млекопитающих. Зеленые листовые овощи и некоторые корнеплоды (например, свекла) содержат высокие концентрации нитратов.^[10] При употреблении в пищу и всасывании в кровоток нитрат концентрируется в слюне (примерно в 10 раз) и восстанавливается до нитрита на поверхности языка с помощью биопленки синантропных факультативно-анаэробных бактерий.^[11] Этот нитрит проглатывается и вступает в реакцию с кислотой и восстанавливающими веществами в желудке (такими как аскорбат) с образованием высоких концентраций оксида азота. Считается, что целью этого механизма образования NO является как стерилизация проглоченной пищи (для предотвращения пищевого отравления), так и поддержание кровотока в слизистой оболочке желудка.

Путь нитрат-нитрит-оксид азота повышает уровень оксида азота за счет последовательного снижения содержания пищевых нитратов, полученных из продуктов растительного происхождения.^[13] Было показано, что богатые нитратами овощи, в частности листовая зелень, такая как шпинат и руккола, а также свекла, повышают кардиопротекторные уровни оксида азота с соответствующим снижением артериального давления у лиц с предгипертензией.^{[14][15]} Для выработки организмом оксида азота по нитрат-нитритно-оксидному пути восстановление нитрата до нитрита (с помощью нитратредуктазы, бактериального фермента) происходит во рту бактериями-комменсалами, что является обязательным и необходимым этапом.^[16] Мониторинг состояния оксида азота с помощью анализа слюны обнаруживает биоконверсию нитрата растительного происхождения в оксид азота. Повышение уровня слюны указывает на диеты, богатые листовыми овощами, которые часто присутствуют в антигипертензивных диетах, таких как диета DASH. Оральный антисептик для полоскания рта устраняет эффекты пищевых нитратов, снижающие кровяное давление, за счет уничтожения нитратредуцирующих бактерий.

Считается, что связанный механизм защищает кожу от грибковых инфекций, когда нитраты в поту восстанавливаются до нитритов кожными комменсальными организмами, а затем до NO на слегка кислой поверхности кожи. Альтернативным способом нитрит-анионы на коже, находящейся на солнце, могут подвергаться фотолизу до свободных радикалов оксида азота под действием UVA на солнечном свете.^[19] Этот механизм может вызывать значительные изменения в системном кровообращении у людей и использоваться в терапевтических целях.

Динитрозильный комплекс железа (DNIC), продукт иммунной реакции NO на белки Fe-S. Оксид азота вырабатывается фагоцитами (моноцитами, макрофагами и нейтрофилами) как часть иммунного ответа человека. Фагоциты вооружены индуцируемой синтазой оксида азота (iNOS), которая активируется гамма-интерфероном (IFN- γ) в качестве отдельного сигнала или фактором некроза опухоли (TNF) вместе со вторым сигналом.^{[27][28][29]} С другой стороны, трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β) обеспечивает сильный ингибирующий сигнал для iNOS, тогда как интерлейкин-4 (IL-4) и IL-10 обеспечивают слабые ингибирующие сигналы. Таким образом, иммунная система может регулировать арсенал фагоцитов, которые играют роль в воспалении и иммунных реакциях. Оксид азота выделяется в виде свободных радикалов при иммунном ответе и токсичен для бактерий и внутриклеточных паразитов, включая *лейшманию* и малярию; механизм этого включает повреждение ДНК и разложение железосернистых центров на ионы железа и железо-нитрозильные соединения.



Индукцируемый путь (iNOS) синтеза оксида азота в фагоцитах может генерировать большое количество NO, которое запускает апоптоз и убивает другие клетки. Исследования *in vitro* показывают, что зависящая от фагоцитов генерация NO в концентрациях, превышающих 400-500 нМ, запускает апоптоз в близлежащих клетках и что этот эффект может действовать аналогично специализированным медиаторам, способствующим рассасыванию, для ослабления и обращения вспять воспалительных реакций путем нейтрализации, а затем ускорения выведения провоспалительных клеток из воспаленных тканей. Однако роль NO в воспалении сложна, поскольку модельные исследования с участием вирусной инфекции предполагают, что этот газообразный медиатор также может способствовать воспалению.

В ответ многие бактериальные патогены выработали механизмы устойчивости к оксиду азота.^[41] Поскольку оксид азота может служить *инфламмометром* (измерителем воспаления) при таких состояниях, как астма, возрос интерес к использованию выдыхаемого оксида азота в качестве дыхательного теста при заболеваниях с воспалением дыхательных путей. Пониженные уровни выдыхаемого NO были связаны с воздействием загрязнения воздуха у велосипедистов и курильщиков, но, в целом, уровни выдыхаемого оксида азота связаны с воздействием загрязнения воздуха.

В клетках два широких класса реакций оксида азота включают S-нитрозирование тиолов и нитрозилирование некоторых металлоэнзимов.

S-нитрозирование включает (обратимое) превращение тиоловых групп, включая остатки цистеина в белках, с образованием S-нитрозотиолов (RSNOs). S-нитрозирование - это механизм динамической посттрансляционной регуляции большинства или всех основных классов белков.

Оксид азота преобразуется в ион переходного металла, такой как железо или медь, образуя нитрозильные комплексы металлов. Типичные случаи включают нитрозилирование гемовых белков, таких как цитохромы, тем самым отключая нормальную ферментативную активность фермента. Нитрозилированное двухвалентное железо особенно стабильно. Гемоглобин является ярким примером гем-белка, который может быть модифицирован NO как путем прямой атаки NO, так и, независимо, посредством атаки S-нитрозотиолами, включая перенос NO из S в Fe.

Железосодержащие белки рибонуклеотидредуктаза и аконитаза деактивируются. Было продемонстрировано, что NO активирует NF-κB в мононуклеарных клетках периферической крови фактор транскрипции в экспрессии гена iNOS в ответ на воспаление. Хотя NO влияет на многие металлопротеины, он делает это путем их дезактивации.

Гуанилатциклаза является ключевым компонентом известных свойств NO, расслабляющих гладкую мускулатуру. Это гемсодержащий фермент, на который действует NO, который связывается с гемом.^[47] Cyclic-GMP активирует протеинкиназу G, которая вызывает обратный захват Ca²⁺ и открытие активируемых кальцием калиевых каналов. Падение концентрации Ca²⁺ гарантирует, что киназа с легкой цепью миозина (MLCK) больше не сможет фосфорилировать молекулу миозина, тем самым останавливая перекрестно-мостиковый цикл и приводя к расслаблению гладкомышечных клеток.

Оксид азота расширяет кровеносные сосуды, повышая кровоснабжение и снижая кровяное давление. И наоборот, он помогает защитить ткани от повреждений из-за низкого кровоснабжения. Также являясь нейромедиатором, оксид азота действует в нитрергических нейронах, активен в гладких мышцах, в избытке встречается в желудочно-кишечном тракте и эректильной ткани. Силденафил (Виагра) ингибирует фермент фосфодиэстеразу PDE5, который увеличивает концентрацию цГМФ за счет ингибирования превращения в GMP.



Оксид азота (NO) способствует гомеостазу сосудов, подавляя сокращение и рост гладкой мускулатуры сосудов, агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов к эндотелию. У людей с атеросклерозом, диабетом или гипертонией часто наблюдаются нарушения проводящих путей NO.

Оксид азота (NO) является медиатором расширения сосудов в кровеносных сосудах. Он индуцируется несколькими факторами, и после синтеза eNOS он приводит к фосфорилированию нескольких белков, которые вызывают расслабление гладкой мускулатуры. Сосудорасширяющее действие оксида азота играет ключевую роль в почечном контроле гомеостаза внеклеточной жидкости и имеет важное значение для регуляции кровотока и артериального давления. NO также играет роль в эрекции полового члена и клитора.

Оксид азота также действует на сердечную мышцу, снижая сократимость и частоту сердечных сокращений. NO способствует регуляции сократимости сердца. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) связана с дефектами генерации или действия NO.

В растениях оксид азота может вырабатываться любым из четырех путей: (i) L-аргининзависимой синтазой оксида азота, (хотя существование гомологов NOS животных в растениях обсуждается), (ii) связанной с плазматической мембраной нитратредуктазой, (iii) митохондриальной цепью переноса электронов или (iv) неферментативными реакциями. Это сигнальная молекула, действующая в основном против окислительного стресса, а также играет роль во взаимодействии с патогенами растений. Было показано, что обработка срезанных цветов и других растений оксидом азота увеличивает время до увядания.

У растений NO также регулирует некоторое взаимодействие растения с патогеном, стимулирование реакции гиперчувствительности растений, симбиоз (например, с организмами в азотфиксирующих корневых клубеньках), развитие боковых и придаточных корней и корневых волосков, а также контроль раскрытия устьиц. Известно, что оксид азота вырабатывается клеточными органеллами, включая митохондрии, пероксисомы и хлоропласты. Он играет роль в реакции антиоксидантов и активных форм кислорода.

Восприятие оксида азота растениями опосредуется правилом N-конца протеолиза и контролирует реакции на абиотический стресс, такие как гипоксия, вызванная наводнением, солевой стресс и засуху.

Взаимодействия оксида азота были обнаружены в сигнальных путях растительных гормонов, таких как ауксин, этилен, Абсцизовая кислота и цитокинин.

Атмосферный оксид азота может проникать в устьица большинства сосудистых видов и может оказывать различные эффекты, от появления пятен на листьях до задержки роста и некроза.

Кровососущие насекомые используют расширение сосудов, вызванное NO, для обеспечения своей кровяной пищи. К этим насекомым относятся *Cimex lectularius* (постельный клоп) и *Rhodnius prolixus* (целующийся клоп). Эти насекомые выделяют NO из своего носителя нитрофорина, который содержится в их слюне.

Хотя обычно известно, что оксид азота останавливает рост бактерий как часть иммунного ответа, в одном случае NO защищает бактерию. Бактерия *Deinococcus radiodurans* может выдерживать экстремальные уровни радиоактивности и другие стрессы. В 2009 году сообщалось, что оксид азота играет важную роль в восстановлении этих бактерий после радиационного воздействия: газ необходим для деления и размножения после восстановления повреждения ДНК. Был описан ген, который увеличивает выработку оксида азота после



ультрафиолетового излучения, и в отсутствие этого гена бактерии все еще были способны восстанавливать повреждения ДНК, но не росли.

В Европейском союзе оксид азота в сочетании с вентиляционной поддержкой и другими соответствующими активными веществами указывается:

- для лечения новорожденных на сроке беременности ≥ 34 недель с гипоксической дыхательной недостаточностью, связанной с клиническими или эхокардиографическими признаками легочной гипертензии, с целью улучшения оксигенации и уменьшения потребности в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО);
- в рамках лечения пери- и послеоперационной легочной гипертензии у взрослых и новорожденных, младенцев и малышей ясельного возраста, детей и подростков в возрасте 0-17 лет в сочетании с операцией на сердце, с целью избирательного снижения давления в легочной артерии и улучшения функции правого желудочка и насыщения кислородом.

В Соединенных Штатах показано улучшение оксигенации и снижение потребности в экстракорпоральной мембранной оксигенации у доношенных и ближайших (> 34 недель беременности) новорожденных с гипоксической дыхательной недостаточностью, связанной с клиническими или эхокардиографическими признаками легочной гипертензии, в сочетании с вентиляционной поддержкой и другими соответствующими средствами.

Наиболее распространенные побочные эффекты включают тромбоцитопению (низкое количество тромбоцитов в крови), гипокалиемию (низкий уровень калия в крови), гипотензию (низкое кровяное давление), ателектаз (разрушение всего легкого или его части) и гипербилирубинемия (высокий уровень билирубина в крови).

Оксид азота был одобрен для медицинского применения в Соединенных Штатах в декабре 1999 года и для медицинского применения в Европейском Союзе в 2001 году.

Оксид азота может подаваться лошадям в виде импульса в начале каждого вдоха во время анестезии. Это называется PiNO (импульсный вдыхаемый оксид азота) и приводит к лучшему соответствию вентиляции и перфузии и, таким образом, улучшает оксигенацию артерий.

Есть некоторые жалобы, связанные с использованием оксида азота у новорожденных пациентов. Некоторые из них включают ошибки при дозировании, связанные с системой доставки, головные боли, связанные с воздействием оксида азота из окружающей среды на персонал больницы, гипотензию, связанную с острой отменой препарата, гипоксемию, связанную с острой отменой препарата, и отек легких у пациентов с синдромом ГРЕБНЯ.

Вдыхаемый оксид азота противопоказан при лечении новорожденных, которые, как известно, зависят от шунтирования крови справа налево. Это связано с тем, что оксид азота снижает сопротивление легочного кровообращения за счет расширения легочных кровеносных сосудов. Повышенный легочный возврат увеличивает давление в левом предсердии, вызывая закрытие овального отверстия и уменьшая кровоток через артериальный проток. Закрытие этих шунтов может убить новорожденных с пороками развития сердца, которые зависят от шунтирования крови справа налево.

В Соединенных Штатах оксид азота - это газ, доступный в концентрациях всего от 100 до 800 частей на миллион. О передозировке вдыхаемого оксида азота можно судить по повышению уровня метгемоглобина и легочной токсичности, связанной с вдыхаемым $\cdot NO$. Повышенный уровень NO может вызвать острое повреждение легких.

Оксид азота - это клеточная сигнальная молекула, вырабатываемая многими клетками организма, и все больше данных свидетельствует о том, что биологические



действия эндоканнабиноидной системы (ECS) могут, частично, быть опосредованы ее способностью регулировать выработку и / или высвобождение оксида азота. Он расслабляет гладкую мускулатуру сосудов, связываясь с гемовой частью цитозольной гуанилатциклазы, активируя гуанилатциклазу и повышая внутриклеточные уровни циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ). Повышение внутриклеточного уровня цГМФ приводит к расслаблению за счет активации цГМФ-зависимой протеинкиназы, которая фосфорилирует белки-мишени, такие как субъединица, нацеленная на миозинфосфатазу (MYPT) и субстрат ЦГМФ-киназы, связанный с рецептором IP3 (IRAG). Кроме того, было предложено, что цГМФ также косвенно вызывает расслабление гладкой мускулатуры за счет повышения уровня цАМФ.

При вдыхании оксид азота расширяет легочную сосудистую сеть и, благодаря эффективному поглощению гемоглобином, оказывает минимальное воздействие на сосудистую сеть всего организма.

Вдыхаемый оксид азота, по-видимому, повышает парциальное давление артериального кислорода (P_aO_2) за счет расширения легочных сосудов в лучше вентилируемых участках легких, перемещая легочный кровоток из сегментов легких с низким соотношением вентиляции / перфузии (V / Q) в сегменты с нормальным или лучшим соотношением.

Смеси оксида азота / кислорода используются в реанимации для стимулирования расширения капилляров и легких при лечении первичной легочной гипертензии у новорожденных^{[86][87]} и аспирации после мекония, связанной с врожденными дефектами. Часто это газовая смесь последнего средства перед использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Терапия оксидом азота потенциально может значительно повысить качество жизни и, в некоторых случаях, спасти жизни младенцев, подверженных риску легочно-сосудистых заболеваний.

У людей с сахарным диабетом обычно уровень оксида азота ниже, чем у пациентов без диабета.^[89] Уменьшение поступления оксида азота может привести к повреждению сосудов, такому как эндотелиальная дисфункция и воспаление сосудов. Повреждение сосудов может привести к снижению притока крови к конечностям, в результате чего у больных сахарным диабетом повышается вероятность развития невропатии и незаживающих язв, а также повышается риск ампутации нижних конечностей.

Основное применение имеет форму нитроглицерина в виде таблеток или жидких аэрозолей, который в качестве пролекарства денитрируется и высвобождает активный метаболит оксид азота (NO). Как и в случае со всеми добавками оксида азота, реакция непродолжительна, потому что, как обычно вырабатываемый механизм внутреннего физиологического контроля, повышенные концентрации приводят к увеличению скорости выведения, что является причиной того, что эффективность длительного применения нитроглицерина для расширения сосудов сводится на нет по прошествии нескольких часов или дней. В Соединенных Штатах постоянное прямое применение оксида азота разрешено только для новорожденных. В условиях отделения интенсивной терапии у взрослых вдыхаемый NO может улучшить гипоксемию при остром повреждении легких, остром респираторном дистресс-синдроме и тяжелой легочной гипертензии, хотя эффекты кратковременны и нет исследований, демонстрирующих улучшение клинических результатов. Он используется на индивидуальной основе в отделениях интенсивной терапии в качестве дополнения к другим окончательным методам лечения обратимых причин гипоксемического респираторного дистресса.

Оксид азота всасывается системно после вдоха. Большая его часть проходит через легочное капиллярное русло, где соединяется с гемоглобином, который на 60-100% насыщен кислородом.



Нитрат был идентифицирован как преобладающий метаболит оксида азота, выводимый с мочой, на долю которого приходится >70% вдыхаемой дозы оксида азота. Нитрат выводится почками из плазмы со скоростью, приближающейся к скорости клубочковой фильтрации.

Оксид азота считается антиангинозным препаратом: он вызывает расширение сосудов, что может помочь при ишемической боли, известной как стенокардия, за счет уменьшения нагрузки на сердце. Расширяя артерии, препараты оксида азота снижают артериальное давление и давление наполнения левого желудочка. Оксид азота может способствовать реперфузионному повреждению, когда избыточное количество, образующееся во время реперфузии (после периода ишемии), вступает в реакцию с супероксидом с образованием повреждающего окислителя пероксинитрита. Напротив, было показано, что вдыхаемый оксид азота способствует выживанию и выздоровлению после отравления паракватом, который производит супероксид, повреждающий легочную ткань, и препятствует метаболизму NOS.

Эта вазодилатация не уменьшает объем крови, перекачиваемый сердцем, а скорее уменьшает силу, которую сердечная мышца должна прилагать, чтобы перекачать тот же объем крови. Таблетки нитроглицерина, принимаемые сублингвально (под язык), используются для профилактики или лечения острой боли в груди. Нитроглицерин вступает в реакцию с сульфгидрильной группой (-SH) с образованием оксида азота, который облегчает боль, вызывая расширение сосудов. Существует потенциальная роль использования оксида азота в облегчении сократительных дисфункций мочевого пузыря, и недавние данные свидетельствуют о том, что нитраты могут быть полезны для лечения стенокардии из-за снижения потребления кислорода миокардом как за счет уменьшения предварительной, так и постнагрузки, а также за счет некоторой прямой вазодилатации коронарных сосудов.

Список использованной литературы

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М: Анахарсис, 2009. 184с.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол.–2010.№2.–С.13–20.
3. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс–эзофагита // МЖ Фарматека №1. Гастроэнтерология. 2006.С.22–27.
4. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Хомерики С.Г. Клинико–морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением // Consilium medicum. 2010. №8. Т. 12.С.5–10.
5. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Диагностика, терапия, профилактика // Фарматека. 2003. №7. С. 1–9.
6. Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фармакотерапия в гастроэнтерологии. №1, 2008. С. 2–8.
7. Маев И.В., Казюлин А.Н., Бусарова Г.А. и др. Особенности метаболизма оксида азота при ГЭРБ // Рос.ж–л гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. №5. С. 8.
8. Остапенко В.А., Ахмедов В.А., Буянова С.С., Турилова Н.С. Современные взгляды на механизмы формирования и диагностику ГЭРБ // Экспер. и клин. гастроэнтер. № 1. 2002. С. 19–23.



9. Сисенкова А.Ю., Ходасевич Л.С. Патогенез и пат. анатомия ГЭРБ // Архив патологии. №3. 2008. Т.70. С. 53–58.
10. Festa A.D., Adostino R. et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation // Int. J. Obesity. 2001. P. 1407–15.
11. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг–метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клин. лаб. диагн. № 6. 2005.С.15–18.
12. Casselbrant A., Peterson A. Oesophageal intraluminal nitric oxide facilitates the acid Induced oesophag salivary reflex. Scand. J. Gastroenterol. 2003. 38,235–238.