

ОБЗОРЫ

© Урясьев О.М., Рогачиков А.И., 2014
УДК 616.24

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

О.М. УРЯСЬЕВ, А.И. РОГАЧИКОВ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань

ROLE OF NITRIC OXIDE IN REGULATION OF RESPIRATORY SYSTEM

O.M. URYASEV, A.I. ROGACHIKOV

Ryazan State Medical University, Ryazan

Оксид азота (NO) – простой радикал, долгое время считавшийся вредным газом. Полезные свойства NO начали активно изучать в конце 80-х годов прошлого века. Образуется NO в результате окисления аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина под влиянием фермента NO-синтазы. Выдыхаемый оксид азота определяется при помощи газоанализаторов. В легких имеются различные типы клеток, способные производить оксид азота через одну или несколько NO-синтаз.

В норме NO участвует в регуляции дыхания, поддержании иммунного статуса, сердечно-сосудистом гомеостазе, мерцании ресничек эпителия бронхов, клеточном апоптозе. Синтез газа и его последующий эффект зависит от клеток производителей, состояния этих клеток, органа и всего организма в целом.

Ключевые слова: пульмонология, выдыхаемый оксид азота, оксид азота.

Nitric oxide (NO) – a simple radical, long considered harmful gas. Useful properties of NO have been actively studied in the late 80 of the last century. NO is

produced by oxidation the amino acid L-arginine to L-citrulline formation under the influence of the enzyme NO-synthase. Exhaled nitric oxide is determined by using gas analyzers. In the lungs there are different types of cells capable of producing nitrous oxide by one or more NO-synthases. Normally, NO is involved in the regulation of breathing, maintaining the immune status, cardiovascular homeostasis, blink bronchial cilia, cellular apoptosis. Synthesis gas and its after effect depends on cell producers, state of the cells, organ and whole organism.

Keywords: pulmonology, exhaled nitric oxide, nitric oxide.

Оксид азота (NO) – бесцветный мономерный парамагнитный газ с низкими температурами плавления и кипения (температура плавления 163,6 градусов по Цельсию, кипения – 151,8 градусов). Молекула NO по своей структуре является простым радикалом, легко образует ковалентные связи, поэтому среднее время жизни этой молекулы в организме человека – около 5 секунд [2, 5]. К сожалению, долгое время NO воспринимался только как вредный газ, который входит в состав табачного дыма и выхлопа автомобилей [17, 19]. Полезные свойства оксида азота начали бурно изучать в конце 80-х годов прошлого века. NO получил звание «Молекулы года» в журнале «Science» в 1992 году, а в 1998 году работы по изучению синтеза оксида азота в клетках млекопитающих и его роли в расширении кровеносных сосудов были отмечены Нобелевской премией [3, 5, 10].

NO в организме образуется в результате окисления аминокислоты L-аргинина с образованием другой аминокислоты L-цитруллина под влиянием

фермента NO-синтазы (NOS). Фермент назван синтазой, а не синтетазой, так как для его работы не требуется энергия АТФ [7, 20]. NO-синтаза делится на конститутивную (cNOS) и индуцибельную (iNOS или NOS2). Конститутивная NOS включает следующие изоформы: нейрональную (nNOS или NOS1) и эндотелиальную (eNOS или NOS3). Конститутивные NOS являются кальций и кальмодулин-зависимыми, срок активации ферментов – несколько секунд. Индуцибельная NOS регулируется на уровне претрансляции и может индуцироваться провоспалительными цитокинами, такими как ФНО-альфа, интерфероном-гамма и интерлейкином-1. Индуцибельная NOS вырабатывает NO через несколько часов после индукции в течение долгого количества времени (до нескольких дней) и в больших количествах, чем конститутивные синтазы.

Эндотелиальная NOS локализуется в эндотелиальных клетках сосудов. Выработанный NO проникает в клетки гладкой мускулатуры сосудов, где активировать растворимую гуанилатциклазу. В свою очередь, выра-

ботанный после индукции гуанилатциклазы цГМФ вызывает релаксацию сосудов. Синтезированный в клетках эндотелия оксид азота участвует в регуляции сосудистого тонуса. Путем образования эндогенного оксида азота действуют широко применяемые лекарства - нитроглицерин, нитропруссид, нитросорбид и другие. Нейрональная NOS локализуется в нервных клетках. В легких эти нервные волокна присутствуют в гладкой мускулатуре дыхательных путей, где NO является основным посредником для нейронного расслабления мышц. Плотность этих волокон уменьшается от трахеи к дистальным бронхам, поэтому нейронная бронходилатация при посредничестве ингибирующей системы нехолинергической неадренергической иннервации (iNANC-системы) слабеет с уменьшением калибра дыхательных путей. Индуцибельная NOS локализуется в макрофагах, в альвеолярных клетках типа II, фибробластах, в эпителиальных клетках дыхательных путей, гладкомышечных клетках дыхательных путей и сосудов легких, тучных клетках, нейтрофилах и в хондроцитах. Активация фермента происходит множеством факторов, которые делятся на эндогенные, например, цитокины, хемокины и экзогенные, такие как бактериальные токсины, аллергены, вирусные инфекции, загрязнители окружающей среды, гипоксия, опухоли и другие [3, 13, 17, 20].

В легких имеются различные типы клеток (клетки гладкой мускулатуры сосудов и дыхательных путей, эндотелиальные клетки сосудов, эпителиальные клетки дыхательных путей, нейроны, пневмоциты, макрофаги и другие) способные производить оксид азота через одну или несколько NO-синтаз. В норме NO участвует в регуляции дыхания, поддержании иммунного статуса, сердечно-сосудистом гомеостазе, мерцании ресничек эпителия бронхов, клеточном апоптозе. То есть при помощи оксида азота координируется и контролируется бронхиальный поток воздуха, а также общий и, чаще, локальный кровоток в легких; оксид азота принимает участие в ответной реакции организма на действия чужеродных агентов [1, 4].

Под действием в организме молекулы NO подразумевают также действия ее производных, таких как пероксинитрит ONOO-, S-нитрозоглутатион и других. Пероксинитрит является высокореактивным радикалом. Он используется в процессе фагоцитоза активированными интерфероном-гамма макрофагами. ONOO- быстро окисляет и нитрозилирует ароматические аминокислоты, липиды и ДНК. Процесс S-нитрозилирования, модифицирующий тиоловые группы цистеина, определяет множество эффектов NO. S-нитрозоглутатион увеличивает биение ресничек эпителия бронхов и обладает бронхо-

дилатирующим цГМФ-независимым эффектом [1].

Синтез оксида азота и его последующий эффект зависит не только от типа клеток-производителей, но и от конкретных условий состояния этих клеток, органа и всего организма в целом. В низких концентрациях оксид азота (при работе конститутивных NO-синтаз) оказывает цитопротективное действие. В условиях высоких концентраций (при работе индуцибельной NO-синтазы) оказывает цитотоксическое, антибактериальное, противогрибковое действие, способствует развитию воспалительного процесса, повреждает ДНК, ингибирует митохондриальное дыхание, способствует усилению апоптоза клеток. Например, эндотелиальные клетки сосудов продуцируют NO непрерывно и в небольшом количестве при помощи эндотелиальной NOS для поддержки артериального давления и гомеостаза. Однако во время септического шока происходит активация индуцибельной NOS и высокие концентрации NO приводят к стойкой вазодилатации, состоянию гипотонии и декомпенсации. У больных бронхиальной астмой из-за повышенной индукции iNOS повышен уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (Fraction of Exhaled NO или FENO). Несмотря на то, что оксид азота вызывает бронходилатацию, у больных с астмой наблюдается бронхоспазм. Это парадоксальное явление

можно объяснить окислительно-нитратным стрессом. Индукция iNOS с большим количеством производства NO может привести к образованию нежелательных побочных продуктов, таких, как пероксинитрит, который аннулирует бронхолитический эффект оксида азота и может вступать во взаимодействие со многими биомолекулами, опосредуя токсический эффект NO [1, 20].

Выдыхаемый оксид азота определяется при помощи аппаратов - газоанализаторов. Наиболее распространенной технологией определения является хемилюминесцентный анализ, основанный на обнаружении света, когда NO вступает в реакцию с озоном с образованием неустойчивого радикала NO₂* и кислорода. Затем NO₂* быстро преобразуется в NO₂ с испусканием фотона. Количество фотонов регистрирует специальным датчиком. Электрохимический метод основан на электрохимическом окислении NO на твердых электродах. Другие технологии определения оксида азота включают в себя абсорбирующую спектроскопию (Tunable diode laser absorption spectroscopy (TDLAS)) и лазерную магнитно - резонансную спектроскопию. Также оксид азота и его метаболиты исследуют в конденсате выдыхаемого воздуха. Методы исследования NO делятся на «онлайн» (в режиме реального времени) и «оффлайн» (автономные). При он-

лайн-исследовании оксид азота измеряется непосредственно при выдохе пациента и прохождении воздуха через газоанализатор. При оффлайн исследовании выдыхаемый воздух сначала помещается в резервуар, после чего оценивается количество газа. В физиологических условиях оксида азота образуется больше в верхних дыхательных путях, чем в нижних. Роль «носового» NO заключается в сохранении стерильности синусов, а также для модуляции цилиарной подвижности. Для предотвращения неверных диагностических результатов при исследованиях создают специальные условия, препятствующие смешению носового и легочного оксида азота. Носовой NO понижен при первичной цилиарной дискинезии и при кистозном фиброзе [6, 8, 18].

Основное клиническое применение FENO связано со следующими ключевыми моментами: уровень выдыхаемого NO взаимосвязан с эозинофильным воспалением дыхательных путей, а эозинофильное воспаление связано с положительным ответом на терапию глюкокортикостероидами. Ряд исследований выявил, что FENO коррелирует с количеством эозинофилов в индуцированной мокроте, в бронхоальвеолярном лаваже и в биопсийном материале. Также установлена корреляция между изменениями уровней выдыхаемого оксида азота и количеством эозинофилов в

индуцированной мокроте при лечении ингаляционными кортикостероидами (ИГКС). В клинической практике измерение FENO можно проводить для достижения следующих целей: а) для оценки эозинофильного воспаления дыхательных путей; б) для прогнозирования и мониторинга ответа организма на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами; в) для прогнозирования обострений и поддержания контроля бронхиальной астмы. Оценка эозинофильного воспаления дыхательных путей важна при диагностике легочных заболеваний, характеризующихся эозинофилией, таких как атопическая астма, кашлевой вариант астмы, эозинофильный бронхит. Полезным FENO может быть при обследовании пациентов с легкой степенью тяжести респираторного заболевания и с нормальными показателями функции внешнего дыхания, например, исследования выявили повышенный уровень выдыхаемого NO у пациентов с легкой атопической астмой, у которых не выявлено отклонений в традиционных тестах функции легких. Однако стоит отметить, что нормальный FENO не исключает астму, особенно, если не выражен атопический компонент заболевания, поэтому измерение выдыхаемого оксида азота нужно рассматривать как дополнительный к уже существующим метод обследования. Уровень выдыхаемого оксида азота не

показывает тяжесть бронхиальной астмы, не коррелирует с показателем ОФВ₁, что может помочь для проведения дифференциального диагноза, например, между астмой и ХОБЛ. Адекватность противовоспалительной терапии и контроль астмы оцениваются, главным образом, на основе клинических симптомов и показателей функций внешнего дыхания. Критерии контроля можно дополнить измерением NO в выдыхаемом воздухе для оценки воспаления дыхательных путей. FENO быстро снижается после начала противовоспалительной терапии и увеличивается с нарастанием воспаления в дыхательных путях. Больные бронхиальной астмы с высоким уровнем FENO лучше отвечают на терапию ингаляционными кортикостероидами, причем показатели снижения выдыхаемого оксида азота после начала стероидной терапии дозозависимые, что может быть полезным для уточнения дозировки ИГКС и сокращения контроля над бронхиальной астмой. Также в оценке контроля астмы можно учитывать данные о повышении уровня выдыхаемого оксида азота перед периодом обострения [8, 12, 13].

Данные о результатах измерений FENO у больных с ХОБЛ разнятся, однако удалось выявить повышение FENO уровней у неатопических некурящих пациентов со стабильным течением, а также у пациентов в фазе обострения ХОБЛ. Также выявлено,

что у курильщиков и пациентов с тяжелой степенью ХОБЛ (особенно в сочетании с легочным сердцем) более низкие уровни FENO, чем у бывших курильщиков и пациентов с нетяжелой степенью заболевания. Причиной неоднородности результатов исследований может быть иной характер воспаления, чем при астме, а также курение, при котором снижение FENO уровней при курении может быть связано с наличием в дыме высоких концентраций активных форм кислорода, которые, взаимодействуя с NO, образуют NO₃⁻. Так же может играть роль непосредственное токсическое поражение NO-продуцируемых клеток у курильщиков и снижение активности NO-синтаз из-за большого содержания оксида азота в сигаретном дыме. Возможно, более информативной может быть оценка уровней выдыхаемого оксида азота в динамике при обострении и стабильном течении ХОБЛ, а также оценка альвеолярной фракции, получаемой при измерении NO при множественных экспираторных потоках, как потенциальный маркер воспаления в дистальных отделах легких [12, 15, 17].

При первичной легочной гипертензии обнаружено понижение уровня выдыхаемого оксида азота. Развитие первичной легочной гипертензии связывают с пониженной экспрессией эндотелиальной NOS. NO регулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез в легких. Недостаток ок-

сида азота при данном заболевании подтверждается эффектами при ингаляции NO: снижение систолического и среднего давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления и повышение сердечного выброса [9, 12]. Интересно, что экспрессия eNOS снижается при курении. В исследовании, где сигаретным дымом воздействовали на эндотелиальные клетки легочной артерии в пробирке выявили дозозависимое снижение активности фермента. Поэтому можно считать, что хроническое воздействие сигаретного дыма может вносить вклад в развитие легочной гипертензии [11, 12].

У пациентов с первичной цилиарной дискинезией уровни выдыхаемого оксида азота значительно ниже нормальных. Это связывают со снижением активности NO-синтаз, а также с наличием слизи, которая мешает элиминации оксида азота со стенок дыхательных путей. Измерение FENO можно использовать в качестве скрининга для выявления первичной цилиарной дискинезии среди пациентов, страдающих рецидивирующими инфекционными заболеваниями дыхательных путей, а также среди мужчин с бесплодием, вызванного слабой подвижностью сперматозоидов [13].

В связи с тем, что газоанализаторы становятся более мобильными и менее дорогостоящими, целесообразно использовать измерение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе как до-

полнительный метод к общеклиническому обследованию в стационарных и амбулаторных условиях, а строгое соблюдение выпущенных Американским торакальным обществом и Европейским респираторным обществом (ATS, ERS) рекомендаций онлайн и оффлайн измерений FENO-уровней приведет к стандартизации и к сопоставимости результатов исследований.

Литература

1. Абатуров А.Е. Роль монооксида азота в системе неспецифической защиты организма / А.Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2009. – №1(16).
2. Гринвуд Н.Н. Химия элементов / Н.Н. Гринвуд, А. Эрншо. – 2008.
3. Зеленкин К.Н. Оксид азота (II): новые возможности давно известной молекулы / К.Н. Зеленкин // Соросовский образовательный журнал. – 1997.
4. Малахов В.А. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система / В.А. Малахов, В.О. Монастырский, Т.Т. Джанелидзе // Международный неврологический журнал. – 2008. – №3(19).
5. Недоспасов А.А. Биогенные оксиды азота / А.А. Недоспасов, Н.В. Беда // Природа. – 2005. – №7.
6. Содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей с различным уровнем контроля бронхиальной астмы / Т.И. Елисеева [и др.] // СТМ. – 2010. – №4.
7. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник / А.А. Со-

сунов // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – №12. – Т. 6.

8. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005.

9. Baysal Ayse «Nitric Oxide II: Therapeutic Uses and Clinical Application / Baysal Ayse // Turk J Med Sci. – 2002. – 32: 1-6.

10. Culotta E. NO news is good news / E. Culotta, D.E. Koshland // Jr. Science. – 1992. – 258: 1862-1865.

11. Effect of Cigarette Smoke Extract on Nitric Oxide Synthase in Pulmonary Artery Endothelial Cells // Su Yunchao [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 1998. – 19: 819-825.

12. Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Diseases: A Comprehensive Review / Peter J. Barnes [et al.] // Chest. – 2010. – 138: 682-692.

13. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation / D.R. Taylor [et al.] // Thorax. – 2006. – 61: 817-827.

14. Lim Kaiser G. The Use of Fraction of Exhaled Nitric Oxide in Pulmonary Practice / Kaiser G. Lim, Carl Mottram // CHEST. – 2008. – 133: 1232-1242.

15. Mohammed F.S. Beg. Exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease / Mohammed F.S. Beg., Lim Kaiser G. Carl Mottram // Ann Thorac Med. – 2009 Apr-Jun. – 4(2): 65-70.

16. Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System / Fabio L.M. Ricciardolo [et al.] // Physiol Rev. – 2004, July. – Vol. 84.

17. Norman V. Nitrogen oxides in tobacco smoke / V. Norman, C.M. Keith // Nature. – 1965. – 205: 915-916.

18. Ralph I. Motor vehicle emissions and their effects: Conference report / Ralph I. Larsen // Public Health Rep. – 1962 November. – 77(11): 963-970.

19. Villanueva Cleva Subcellular and cellular locations of nitric-oxide synthase isoforms as determinants of health and disease / Villanueva Cleva, Cecilia Giulivi // Free Radic Biol Med. – 2010 August. – 1; 46(3): 307-316.

Сведения об авторах

Урясьев О.М. – д-р мед. наук, доц., зав. кафедрой факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней и фармакотерапии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: uryasev08@yandex.ru.

Рогачиков А.И. – аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней и фармакотерапии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: purity22@rambler.ru.