

УДК 616-002.5:546.172.6

*Д.О. Бутюв**Харківський національний медичний університет***ОКСИД АЗОТУ ПРИ ТУБЕРКУЛЬОЗИ**

Наведено основні шляхи синтезу оксиду азоту, молекулярні механізми його дії, деякі реакції у біосинтезі оксиду азоту як при загальному метаболізмі, так і при туберкульозі. Зазначені дані свідчать про велике значення оксиду азоту в регуляції загальних імунологічних реакцій і механізмах реалізації оксиду азоту в імунологічних клітинах при загальному метаболізмі та при туберкульозі.

Ключові слова: оксид азоту, туберкульоз, запалення, цитокіни, імунітет.

Останнім часом в Україні, як і в багатьох країнах світу, різко погіршилася епідемічна ситуація з туберкульозу. За умов соціально-економічної нестабільності поширення цього захворювання стає неконтрольованим. У 1993 році ВООЗ оголосила туберкульоз глобальною небезпекою. За її прогнозами 2009 року протягом наступного десятиріччя передбачається 90 мільйонів нових випадків туберкульозу, причому більшість з них у віковій групі від 20 до 49 років, тобто в найбільш репродуктивний період життя людини. Серед захворілих 30 мільйонів чоловік може померти в цьому ж десятиріччі, якщо в суспільстві ґрунтовно не зміниться відношення до вирішення проблеми туберкульозу. В Україні туберкульоз щорічно забирає більше 10 тис. життів, що набагато більше, ніж всі інші інфекційні захворювання разом узяті [1–3].

В умовах сьогодення серед багатьох заходів рання діагностика з подальшим лікуванням хворих на туберкульоз найістотніше сприяє поліпшенню епідемічної ситуації щодо цього захворювання. Найперспективнішим для дослідження даної проблеми, з нашої точки зору, є дослідження імунологічного статусу у хворих на туберкульоз, а саме: вивчення оксиду азоту (NO), тому що NO може характеризувати статус імунної системи [4, 5] і, за даними деяких авторів [6, 7], застосовується в лікуванні хворих на туберкульоз.

Метаболізм і патофізіологічна роль NO та інших продуктів NO-синтазної активності в експерименті при різних захворюваннях є одним з найбільш активно дослід-

жуваних напрямків сучасної медицини. У численних публікаціях аналізуються різні аспекти його дії в експерименті та у хворих на різну патологію [8]. Найбільша кількість робіт присвячена аналізу механізмів впливу на судинне русло, у тому числі й у хворих із серцево-судинною патологією [9, 10]. Широкий спектр біохімічних і патофізіологічних ефектів NO, у тому числі й вплив на процес клітинної регуляції і апоптоз, та його висока біологічна активність роблять перспективними дослідження інформативності даного маркера при оцінюванні стану пацієнтів з різними захворюваннями [8].

NO був відкритий у 1980 році і ідентифікований як ендотеліальний релаксуючий фактор. NO — нейтральна молекула газу. Малі розміри й відсутність заряду забезпечують високу проникність через плазматичні мембрани клітин і субклітинні структури [11]. NO синтезується з L-аргініну при вбудовуванні в молекулу останнього двох атомів кисню з утворенням двох нових сполук — NO і цитруліну [12]. За генетичними характеристиками виділено три види синтази оксиду азоту (NOS): I — нейрональна NOS, II — індукбельна NOS (iNOS), III — ендотеліальна NOS [13].

Під впливом медіаторів запалення: фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), інтерферону- γ (IFN- γ), інтерлейкіну-1 (IL-1), — ендоекзогенних прооксидантів, а також бактеріальних ендотоксинів експресується iNOS, за допомогою якої синтезується більша кількість NO, яка на 2 порядки може перевищувати фізіологічні його концентрації [14, 15]. iNOS експресується у макрофагах,

нейтрофілах, клітинах ендотелію, гладеньком'язових клітинах, клітинах мікро- і астроглії, тромбоцитах [16]. Зараз відомо вже більше 20 видів клітин, експресуючих iNOS, але основним джерелом її є фагоцити [24]. Разом з тим встановлено, що ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-13, фактор росту фібробластів, тромбоцитарний фактор росту пригнічують експресію iNOS. До цитокінів, здатних активувати iNOS, відносять ІЛ-1, IFN- γ , ФНП- α [17, 18].

NO будучи низькомолекулярною сполукою з високою ліофільністю має високу дифузійну здатність і легко переборює тканинні бар'єри, проникаючи із клітин у міжклітинне середовище й назад, впливаючи не тільки на клітини, його продукуючі, а й на їхнє мікрооточення [19].

При гіпоксії ефекти NO здобувають складний характер. Гостра гіпоксія здатна викликати різку гіперпродукцію NO. Роль NO при гіпоксії може бути двоякою. При помірній гіпоксії він виступає у ролі фактора адаптації. При цьому збільшується його депонування у судинній стінці у вигляді динітрозильних комплексів заліза і наростає експресія ендотеліальної NOS [20].

Індукція синтезу iNOS не тільки у судинах, а й у інших органах відбувається при запальних процесах різної етіології. Високі концентрації NO, зумовлені індукованою експозицією iNOS, виявляють не регуляторну, а цитостатичну цитотоксичну дію. В імунокомпетентних клітинах (макрофагах, нейтрофілах) гіперпродукція NO може мати позитивне значення, оскільки тут NO діє як один із основних ефекторів клітинного імунітету, спрямованих на знищення мікробів, вірусів, грибів і злоякісних клітин, у тому числі й мікобактерій туберкульозу (МБТ) [21, 22]. Під впливом індукторів синтезу NO на макрофагах та інші фагоцитуючі клітини організму збільшення його концентрації відбувається через кілька годин [23].

На думку авторів, гіперпродукція NO може справляти токсичні, ушкоджуючі дії на власні клітини хазяїна або навіть апоптоз [24].

Відомо, що недостатність синтезу NO може призвести до вільнорадикального ушкодження мембран клітин, вазоконстрикції, підвищення здатності тромбоцитів до агрегації, зниження протипухлинної і протиінфекційної активності імунної системи, пригнічення сексуальної функції. Так, наприклад, у легенях при підвищених показниках NO спостерігаються астма (зво-

ротня обструкція легеневих шляхів), підвищена чутливість до різних стимулів. А у кровоносних судинах спостерігається септичний шок, запалення, реперфузійна вогнища ушкодження, мікросудинні розриви, атеросклероз, артеріальна гіпертензія. Імунна система реагує запаленням, септичним, ендотоксичним, геморагічним шоком [24].

У макрофагах і нейтрофілах гіпергенерація NO з наступним утворенням пероксинітриду, крім реалізації бактерицидного ефекту, може зумовити апоптоз і некроз власне клітин [25].

NO відноситься до короткоживучих сполук, а кінцевими стабільними продуктами його метаболізму є нітрити й нітрати.

NO впливає на активність внутрішньоклітинних ферментів. У підвищених концентраціях NO токсично впливає на клітини. При тривалій експозиції високих концентрацій NO може зумовити токсичні ушкодження легеневого епітелію [26]. NO є локальним ауторегулятором кровотоку: відновлюючи кровообіг після тромбозів, інгібує агрегацію тромбоцитів і адгезію нейтрофілів до стінок судин [27].

Дія стабільних метаболітів простацикліну (пероральний берапрост та інгаляційний ілопрост), антагоніста ендотелін-рецепторів (бозентан) та інгібіторів фосфодіестерази (сілденафіл) реалізується шляхом зміни синтезу ендотеліну-1, який є похідним NO. Вони є маркою прогресу терапії і надії у пацієнтів із легеневою гіпертензією [28, 29].

Є дані, що NO у легенях справляє подвійну дію. У фізіологічних концентраціях він інгібує циклооксигеназу, гальмуючи вивільнення тромбоксана A_2 , і знижує проникність, яка при цьому залишається в межах норми. При стимуляції iNOS і гіперпродукції NO виявляється його прозапальна дія та підвищується проникність судин [30].

Величезний інтерес до NO пов'язаний також із можливістю цілеспрямованого індивідуального використання у комплексному лікуванні хворих інгаляцій даного газу, широкого призначення його донаторів (нітратів, неорганічних нітросполук, сиднонімінів), стимуляторів синтезу (високоселективного β_1 -адреноблокатора небівололу, інгібіторів ангіотензинконвертуючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину, L-аргініну, препаратів магнію, M-холіноблокаторів, динітрозильних комплексів заліза) та інгібіторів (глюкокортикостероїдних гормонів, імунодепресантів цитотоксичної дії) як терапевтичного агента [31].

Таким чином, NO відіграє важливу роль у регуляції функцій легень і патофізіології захворювань системи дихання [32].

Існують одиничні роботи, присвячені дослідженню рівня метаболітів NO у крові хворих на туберкульоз легень [6]. Є дані, що рівень метаболітів NO у крові хворих на туберкульоз знижується паралельно тяжкості процесу. При переході вогнищевої форми процесу в інфільтративну вміст NO в обох середовищах збільшувався, але у термінальній стадії хвороби спостерігалось пригнічення NO. Протитуберкульозні препарати також можуть знижувати вміст NO у тканинах людини.

У людей з адекватним рівнем протиінфекційного захисту розвиток туберкульозу не відбувається, оскільки в «імунокомпетентному» організмі в результаті ефективної імунної відповіді спостерігається або повне знищення мікобактерій, або блокування їхньої експансії. Оскільки МБТ є внутрішньоклітинним антигеном, то починаючи із найранніших етапів ефективність протитуберкульозного захисту залежить насамперед від функціональної активності фагоцитарних клітин (поліморфноядерних нейтрофілів, моноцитів, альвеолярних макрофагів). Різні субпопуляції Т-клітин також беруть участь у знищенні та елімінації МБТ [32]. При такій складній кооперативній взаємодії різних елементів імунної системи стає зрозумілим, що результат туберкульозної інфекції багато в чому визначається тим, наскільки чітко організована міжклітинна взаємодія у процесі розвитку імунної відповіді.

Традиційно роль комунікаційних молекул надається тим чи іншим цитокинам. Однак останнім часом з'явилися окремі повідомлення про те, що індивідуальна резистентність до МБТ у цілому та ефективність міжклітинної кооперації зокрема можуть залежати і від участі інших біологічно активних медіаторів, наприклад, від рівня продукції NO [33]. В експериментальних дослідженнях з лабораторними тваринами було чітко виявлено, що стійкість до МБТ прямо залежить від рівня експресії у макрофагах iNOS [4, 34, 35]. Підвищена експресія iNOS виявляється також в альвеолярних макрофагах у пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень [36, 37]. Сьогодні обговорюються два основні механізми антимікробної активності NO. Один з них обумовлений прямою бактерицидною і/або бактериостатичною дією NO [6, 38–40]. В основі іншого механізму лежать NO-опо-

середковані імуномодуючі ефекти, пов'язані з впливом NO на функціональну активність клітин імунної системи [5].

За даними деяких авторів [4–7], NO бере участь у регуляції імунної відповіді лімфоцитів людини, стимульованих антигеном МБТ (туберкуліновим очищеним білковим дериватом). У фізіологічних концентраціях NO відіграє роль «позитивного» регулятора, оскільки посилення його продукції при активації туберкуліном супроводжується запуском ефективної проліферативної відповіді.

Розгорнуте дослідження генерації NO при туберкульозі легень проведено І.В. Потаповим [41]. Автор наголошує, що при туберкульозі легень закономірно знижується генерація NO завдяки дії інфекційного збудника. Виявлено також, що антимікобактеріальна активність людських макрофагів *in vitro* взаємозалежна з експресією ними iNOS за умов одночасного впливу на контактуючі із МБТ макрофаги та лімфоцити периферичної крові й INF- γ [42].

Комплексно оцінити роль NO при туберкульозі спробували Л.В. Сахно зі співавт. [5]. Автори приймають як постулат прямий бактерицидний або бактериостатичний вплив NO стосовно МБТ і пов'язують його з дією, що ушкоджує NO на дизоксирибонуклеїнову кислоту мікобактерій з наступною загибеллю бактеріальних клітин. Разом з тим вони припускають і досліджують участь NO у формуванні антигенспецифічної імунної відповіді організму при туберкульозі. Основою для такого припущення є експериментальні дані, згідно з якими стійкість тварин до МБТ залежить від рівня експресії iNOS у макрофагах, а також установлений факт підвищення експресії iNOS у вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень. Крім того, є власні експериментальні дані авторів про те, що стимуляція лімфоїдних клітин бактеріальним антигеном призводить до посилення у них продукції NO, яке супроводжується посиленням апоптозу і розвитком функціональної анергії лімфоцитів. У хворих на туберкульоз є зв'язок між туберкуліновою анергією і високою продукцією NO.

Разом з тим є припущення, обґрунтоване на даних експериментальних досліджень, що множинна лікарська стійкість МБТ пов'язана з їхньою резистентністю до дії NO. Існують лікарські підходи до двонаправленої корекції продукції NO в організмі. Перший підхід — використання спо-

лук, здатних пригнічувати або підсилювати синтез iNOS і тим самим регулювати генерацію ендогенного NO. До інгібіторів iNOS відносять похідні L-аргініну з замісником в аміногрупі гуанідинового фрагмента амінокислоти. Це конкурентне інгібування. Другий підхід — використання сполук, здатних продукувати NO. До них відносяться, зокрема, нітрати. Ці сполуки виділяють при розпаді другої молекули NO [25]. На думку авторів [24], існує чотири групи лікарських речовин, механізм дії яких пов'язаний з NO: нітропрепарати (діють як вазодилататори через вивільнення NO), холінергічні препарати (активують NOS, що приводить до підвищення рівня NO у клітинах і до бронходилатуючого ефекту), естрогени (стимулюють трансляцію iNOS з дизоксирибонуклеїною кислотою, посилюють синтез NO), антагоністи ангіотензинових рецепторів I типу (активація рецепторів ангіотензином-II приводить до пригнічення експресії iNOS, при блокаді цих рецепторів виникає збільшення концентрації ферменту у клітинах ендотелю і концентрації NO, наслідком чого є вазодилатація).

Нарешті, в останні роки досить успішно намагаються використовувати інгаляції NO з метою поліпшення легеневої гемодинаміки. Застосування інгаляцій газових сумішей з різним вмістом NO у хворих з гостро розвинутою легенево-серцевою недостатністю приводить до достовірного і кількісно вираженого зниження тиску у легеневій артерії і легенево-судинному опорі при підвищенні оксигенації крові. Ефект був особливо виражений у пацієнтів з більш тяжкими вихідними порушеннями [6, 7, 43].

Спираючись на дані літератури, можливо зробити висновок: якщо біологічна роль NO в організмі людини є більш-менш вивчена, то його участь у розвитку різних варіантів туберкульозної патології і використання отриманої інформації у клінічній практиці залишаються актуальною проблемою теоретичної і клінічної фтизіатрії. Це обумовлено широким спектром дії NO.

Список літератури

1. Стан та інфраструктура протитуберкульозної служби України в період епідемії туберкульозу / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін.] // Укр. пульмонолог. журнал. — 2009. — № 1. — С. 5–7.
2. Смертність хворих на туберкульоз: її структура, динаміка і особливості в період епідемії / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник, О. І. Новожилова, С. В. Лірник // Укр. пульмонолог. журнал. — 2009. — № 3. — С. 5–8.
3. Феценко Ю. І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню України / Ю. І. Феценко // Укр. пульмонолог. журнал. — 2008. — № 3. — С. 7–9.

Висновки

Проблема вивчення ролі NO у хворих на туберкульоз зберігає свою актуальність. Це обумовлено декількома причинами.

У хворих на туберкульоз спостерігається гіперпродукція NO, але деякі автори відмічають зниження метаболітів NO у крові хворих на туберкульоз паралельно тяжкості процесу.

Гіперпродукція NO може спричинювати токсичну дію (ушкодження власних клітин або апоптоз клітин).

За недостатністю синтезу NO спостерігається вільнорадикальне ушкодження мембран клітин, вазоконстрикція, підвищення здатності тромбоцитів до агрегації, зниження протипухлинної і протиінфекційної активності імунної системи.

NO при нормальних показниках є сполукою, яка покращує мікроциркуляцію, реологічні властивості крові та справляє антибактеріальну дію.

NO знищує мікобактерії туберкульозу завдяки прямій бактерицидній і/або бактеріостатичній дії та опосередковано діє імунomodulatory ефектом завдяки впливу NO на функціональну активність клітин імунної системи.

Велике значення віддається при туберкульозі макрофагам і нейтрофілам, які при фагоцитозі виділяють велику кількість NO у вогнищі запалення, що згубно діє на мікобактерії туберкульозу.

Встановлено, що деякі цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-13) пригнічують експресію iNOS.

Протитуберкульозні препарати можуть знижувати вміст NO у тканинах людини.

Немає методів лікування, які б нормалізували стан NO при туберкульозі і, таким чином, прискорили перехід процесу з альтернативної та ексудативної реакції туберкульозного запалення у продуктивну.

Таким чином, ми вважаємо за доцільне вивчити роль NO у хворих на туберкульоз легень при застосуванні різних методів лікування.

4. B-cells delay neutrophil migration toward the site of stimulus: tardiness critical for effective bacillus calmette-guerin vaccination against tuberculosis infection in mice / T. K. Kondratieva, E. I. Rubakova, I. A. Linge [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — V. 184. — P. 1227–1234.
5. Участие оксида азота в развитии туберкулезной анергии у больных туберкулезом легких / Л. В. Сахно, О. В. Хонина, О. В. Норкина [и др.] // *Проблемы туберкулеза.* — 2001. — № 8. — С. 42–46.
6. Применение оксида азота в комплексном лечении больных туберкулезом легких / И. Е. Чернеховская, Б. Д. Свистунов, А. В. Поваляев [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2009. — № 6. — С. 50–52.
7. Особенности иммунитета у больных хроническим бронхитом с большими остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза легких / А. Е. Дитетков, О. Ю. Антонова, В. И. Шевелев [и др.] // *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* — 2008. — № 3. — С. 14–17.
8. Филипова Н. А. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях / Н. А. Филипова, Л. Ю. Каминская, И. В. Михаленко // *Клин. лаб. диагностика.* — 2006. — № 8. — С. 3–9.
9. Иммунологические аспекты развития эндотелиальной дисфункции у больных ишемической болезнью сердца и определение роли факторов риска в их формировании / И. М. Фущтей, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко, А. И. Паламарчук // *Внутрішня медицина.* — 2007. — № 4. — С. 57–61.
10. Ячник А. И. Возможности коррекции метаболизма оксида азота при нарушениях легочного кровообращения / А. И. Ячник, Н. И. Гуменюк // *Укр. пульмонолог. журнал.* — 2010. — № 1. — С. 20.
11. Communication between endothelial and smooth muscle cells / M. Feletou, R. Busse, G. Edwards [et al.] // *Medicine Sciences.* — 2003. — V. 19. — P. 1242–1250.
12. Nava E. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin / E. Nava, G. Noll, T. F. Luscher // *J. Hypertens.* — 1995. — V. 13 (2). — P. S39–S48.
13. Vila E. Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries / E. Vila, M. Salaices // *Amer. J. of Physiology — Heart and Circulatory Physiology.* — 2005. — V. 288. — P. 1016–1021.
14. Impaired phagocytosis of apoptotic cells by macrophages in chronic granulomatous disease is reversed by IFN- γ in a nitric oxide-dependent manner / R. Fernandez-Boyanapalli, K. A. McPhillips, S. C. Frasch [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — V. 185. — P. 4030–4041.
15. Ray J. C. Synergy between individual TNF-dependent functions determines granuloma performance for controlling mycobacterium tuberculosis infection / J. C. Ray, J. L. Flynn, D. E. Kirschner // *J. Immunol.* — 2009. — V. 182. — P. 3706–3717.
16. Bai X. IL-32 is a host protective cytokine against mycobacterium tuberculosis in differentiated THP-1 human macrophages / X. Bai, Soo-Hyun Kim, T. Azam // *J. Immunol.* — 2010. — V. 184. — P. 3830–3840.
17. Mycobacterium bovis bacillus calmette-guerin vaccination mobilizes innate myeloid-derived suppressor cells restraining *in vivo* T-cell priming via IL-1R-dependent nitric oxide production / A. Martino, E. Badell, V. Abadie [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — V. 184. — P. 2038–2047.
18. Cutting edge: caspase-1 independent IL-1 β production is critical for host resistance to mycobacterium tuberculosis and does not require TLR signaling *in vivo* / K. D. Mayer-Barber, D. L. Barber, K. Shenderov [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — V. 184. — P. 3326–3330.
19. Гуревич К. Г. Оксид азота: биосинтез, механизм действия, функции / К. Г. Гуревич, Н. Л. Шимановский // *Вопросы биол. медицины и фармаколог. химии.* — 2000. — № 4. — С. 16–22.
20. Гипоксия и оксид азота / И. Ю. Малышев, Е. А. Монастырская, Б. В. Смирин, Е. Б. Манухина // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 9. — С. 44–48.
21. Nitric oxide is involved in mycobacterium bovis bacillus calmette-guerin-activated Jagged1 and Notch1 signaling / N. Kapoor, Y. Narayana, S. A. Patil [et al.] // *J. Immunol.* — 2010. — V. 184. — P. 3117–3126.
22. Lin P. L. Understanding latent tuberculosis: a moving target / P. L. Lin, L. Flynn JoAnne // *J. Immunol.* — 2010. — V. 185. — P. 15–22.
23. Зенков Н. К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньшикова, В. П. Реутов // *Вестн. РАМН.* — 2000. — № 4. — С. 30–34.
24. Шимановский Н. Л. Роль оксида азота в механизме действия лекарственных веществ / Н. Л. Шимановский, К. С. Гуревич // *Международ. мед. журнал.* — 2000. — № 1. — С. 104–107.
25. Зотова И. В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И. В. Зотова, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // *Кардиология.* — 2002. — Т. 42, № 4. — С. 58–67.
26. Alveolar epithelial type II cell apoptosis *in vivo* during resolution of keratinocyte growth factor-induced hyperplasia in the rat / H. Fehrenbach, M. Kasper, R. Koslowski [et al.] // *Histochemistry and Cell Biology.* — 2000. — V. 114 (1). — P. 49–61.
27. Иванова О. В. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (Обзор литературы) / О. В. Иванова, Г. Н. Соболева, Ю. А. Карпов // *Тер. архив.* — 1997. — № 6. — С. 75–78.

28. Ячник А. І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушенні легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу / А. І. Ячник, М. І. Гуменюк, А. Д. Чопчик // Укр. пульмонолог. журнал. — 2008. — № 1. — С. 40–44.

29. Dandel M. Advances in the medical treatment of pulmonary hypertension / M. Dandel, H. B. Lehmkuhl, R. Hetzer // *Kidney Blood Press. Res.* — 2005. — V. 28, № 5–6. — P. 311–324.

30. Применение ингаляций оксида азота при первичной легочной гипертензии / А. Г. Чучалин, С. Н. Авдеев, Н. А. Царева [и др.] // РМЖ. Пульмонология, кардиология. — 2001. — Т. 9, № 1. — С. 35–37.

31. Giles T. D. Aspects of nitric oxide in health and disease: a focus on hypertension and cardiovascular disease / T. D. Giles // *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*. — 2006. — Dec. 8. — V. 12 (suppl. 4). — P. 2–16.

32. Deepak J. Protein kinase E of mycobacterium tuberculosis has a role in the nitric oxide stress response and apoptosis in a human macrophage model of infection / J. Deepak, J. R. William, N. Sujatha // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* — 2008. — V. 10, № 2. — P. 365–374.

33. Lawenstein C. J. Nitric oxide: a physiologic messenger / C. J. Lawenstein, J. L. Dinerman, S. H. Snyder // *Annals of Internal Medicine*. — 1994. — V. 120. — P. 227–237.

34. Сывороточный уровень оксида азота в оценке системного воспаления у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких / Р. Ю. Абдуллаев, Г. О. Каминская, О. Г. Комисарова, Е. В. Глотова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2009. — № 5. — С. 40–43.

35. Expression of many immunologically important genes in mycobacterium tuberculosis-infected macrophages is independent of both TLR2 and TLR4 but dependent on IFN- α receptor and STAT1 / S. Shi, A. Blumenthal, C. M. Hickey [et al.] // *J. Immunol.* — 2005. — V. 175. — P. 3318–3328.

36. Шевченко Ю. Л. Борьба с туберкулезом на пороге XXI века / Ю. Л. Шевченко // Проблемы туберкулеза. — 2000. — № 3. — С. 2–7.

37. Lung and blood mononuclear cell responses of tuberculosis patients to mycobacterial proteins / S. B. Sable, D. Goyal, I. Verma [et al.] // *Eur. Respir. J.* — 2007. — V. 29. — P. 337–346.

38. Каминская Г. О. Изменения уровня оксида азота в мононуклеарах и нейтрофилах крови у больных с разным течением туберкулеза легких / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев // Проблемы туберкулеза. — 2004. — № 8. — С. 41–45.

39. Песикин К. Н. Опыт применения экзогенного монооксида азота и аргоплазменной коагуляции при кавернотомии у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с наличием множественной лекарственной устойчивости / К. Н. Песикин, А. В. Елькин, М. Э. Кобак // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2008. — № 8. — С. 42–44.

40. Progression of pulmonary tuberculosis and efficiency of bacillus calmette-guerin vaccination are genetically controlled via a common sst1-mediated mechanism of innate immunity / Yan Bo-Shiun, A. V. Pichugin, O. Jobe [et al.] // *J. Immunol.* — 2007. — V. 179. — P. 6919–6932.

41. Потапов И. В. Исследование нитроксидергических нарушений и их фармакологическая коррекция в клетках мононуклеаро-фагоцитирующей системы при туберкулезе легких : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед наук : спец. 14.00.25, 14.00.26 «Фармакология, клиническая фармакология», «Фтизиатрия» / И. В. Потапов. — Челябинск, 2002. — 22 с.

42. Induction of *in vitro* human macrophage anti-mycobacterium tuberculosis activity: requirement for IFN- γ and primed lymphocytes / M. G. Bonecini Almeida, S. Chitale, I. Boutsikakis [et al.] // *J. of Immunology*. — 1998. — V. 160. — P. 4490–4499.

43. Lung cGMP release subsequent to NO inhalation in pulmonary hypertension: responders versus nonresponder / H. A. Ghofrani, R. Wiedemann, F. Rose [et al.] // *Europ. Respiratory J.* — 2002. — V. 19, № 4. — P. 664–671.

Д.А. Бутов

ОКСИД АЗОТА ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

Приведены основные пути синтеза оксида азота, молекулярные механизмы его действия, некоторые реакции в биосинтезе оксида азота как при общем метаболизме, так и при туберкулезе. Приведенные данные свидетельствуют о большом значении оксида азота в регуляции общих иммунологических реакций и механизмах реализации оксида азота в иммунологических клетках при общем метаболизме и при туберкулезе.

Ключевые слова: оксид азота, туберкулез, воспаление, цитокины, иммунитет.

D.A. Butov

NITROGEN OXIDE DURING TUBERCULOSIS

The main ways of nitrogen oxide synthesis, its molecular action work, some biosynthesis reactions of nitrogen oxide in the case of both general metabolism and tuberculosis are given. These data show nitrogen oxide big value in regulation of general immunological reactions and its realisation mechanism in immunological cells during general methabolism and tuberculosis.

Key words: nitrogen oxide, tuberculosis, inflammation, cytokines, immunity.

Поступила 15.12.10