



УДК 615.272:616.2

АБАТУРОВ А.Е.<sup>1</sup>, ВОЛОСОВЕЦ А.П.<sup>2</sup>, ХУДЯКОВ А.Е.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепропетровск, Украина

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АКТИВИРОВАННЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ МЕТАБОЛИТОВ В РЕСПИРАТОРНОМ ТРАКТЕ: ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ (часть 3)

**Резюме.** В обзоре литературы изложены современные данные о модулирующем действии монооксида азота в зависимости от уровня его концентрации на воспалительную реакцию и процесс апоптоза. Показано дуальное действие монооксида азота в респираторном тракте — предупреждение развития инфекционного процесса и усиление поражения легочной ткани.

**Ключевые слова:** активированные азотсодержащие метаболиты, легкие, провоспалительное действие.

### Введение

Монооксид азота (NO), как представитель нового класса сигнальных молекул, которые участвуют в работе многих систем организма, в том числе и иммунной, является важнейшим регулятором иммунного ответа [8, 9, 16, 49]. Молекулярными мишенями NO являются железосодержащие ферменты, ДНК и такие белки, как солютабная гуанилатциклаза (сГЦ), NOS, гемоглобин, железосодержащие компоненты дыхательной цепи митохондрий, аконитаза, рибонуклеотидредуктаза [2]. Активные радикалы азота активируют или ингибируют белки ионных каналов, ядерные факторы транскрипции, киназы, каспазы, металлопротеиназы, метилтрансферазы, фосфодиэстеразы, изменяют цитокиновую и простагландиную продукцию, влияют на процессы апоптоза [6].

### Про- и противовоспалительное действие монооксида азота

Монооксид азота является иммунорегуляторной молекулой, профиль действия которой предопределен концентрацией. Концентрация NO зависит от уровня активности генерации монооксида азота и от удаленности генератора. С учетом того, что молекула NO обладает выраженной диффузионной способностью, ее концентрация с удалением от генератора будет быстро уменьшаться. Таким обра-

зом, хотя концентрация в точке генерации может достигать микромолярных уровней, но на расстоянии, равном всего лишь длине клетки, концентрация NO в 1000 раз меньше. Данные градиенты концентраций определяют различия экспрессии NO-сенситивных генов однотипных клеток различной локализации. Эффект действия NO зависит и от продолжительности времени влияния. Так, первоначальное NO-опосредованное увеличение уровня активности ERK (extracellular signal-regulated kinase) достаточно быстро истощается при пролонгированном влиянии NO. В отличие от ERK уровень экспрессии HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor) остается высоким на всем протяжении действия NO [32]. В целом высокие концентрации NO обладают провоспалительным и цитотоксическим действием. Низкие концентрации NO демонстрируют противовоспалительные эффекты, в частности ингибируют экспрессию молекул адгезии, цитокинов, хемокинов, миграцию лейкоцитов (рис. 1) [15]. Одним

Адрес для переписки с авторами:  
Абатуров Александр Евгеньевич  
E-mail: alexabaturov@i.ua

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Худяков А.Е., 2016  
© «Здоровье ребенка», 2016  
© Заславский А.Ю., 2016

из механизмов иммуномодулирующего действия NO является его способность изменять активность некоторых факторов транскрипции и митогенактивируемых протеинкиназ, которые отличаются уровнем NO-сенситивности. Минимальное повышение концентрации NO (10–60 нмоль) в макрофагах сопряжено с увеличением активности ERK и Akt. При уровне концентрации NO 100 нмоль активируется экспрессия фактора транскрипции HIF-1 $\alpha$ . Достижение концентрации NO 400 нмоль сопровождается повышением экспрессии p53, активность которого индуцирует апоптоз макрофагов [32].

Исследования, посвященные изучению влияния NO на процесс воспаления при заболеваниях респираторного тракта, показали, что соотношение провоспалительного и противовоспалительного действия NO зависит от многочисленных факторов — тяжести и характера заболевания, его длительности, степени активности индуцибельной продукции NO, состояния взаимоотношений местных окислительно-восстановительных механизмов (табл. 1) [46].

#### Провоспалительное действие монооксида азота

Монооксид азота обладает выраженным провоспалительным действием. Экспериментальные исследования показали, что у мышей с нокаутным геном iNOS при инфицировании вирусом гриппа или при экспериментальном воспалении, индуци-

рованным липополисахаридом или яичным белком, наблюдаются менее выраженные морфологические признаки поражения ткани легкого и более низкая летальность, чем у диких мышей. Также применение экзогенных ингибиторов iNOS уменьшает степень активности воспалительного процесса в легочной ткани [11, 17, 46]. Кирилл Турпаев и соавт. [44, 45, 47], исследуя влияние доноров NO на гены макрофагов, показали, что под действием NO увеличивается экспрессия генов факторов транскрипции AP-1 (c-Fos, c-Jun), C-MAF, цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-8/CXCL8 и MIP-1 $\alpha$ ) и ингибируется экспрессия TRAF-1-ассоциированного фактора и SLC7A6 (LAT2). Согласно результатам данных авторов, S-нитрозилирование является одной из основных движущих сил для экспрессии некоторых провоспалительных генов, особенно TNF- $\alpha$ , который индуцирует провоспалительный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B. Необходимо подчеркнуть, что эффект влияния активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) и активированных азотсодержащих метаболитов (ААМ) на активность фактора транскрипции NF- $\kappa$ B носит двухфазный характер. Высокий уровень их концентраций усиливает, а низкий уровень — ингибирует экспрессию генов, ассоциированных с NF- $\kappa$ B [7, 32, 52].

Показано, что NO может поддерживать Th<sub>1</sub>-клеточную популяцию, предупреждая развитие апоптоза. Однако, по данным других авторов, NO усиливает дифференцировку Th<sub>1</sub>-хелперов, увели-

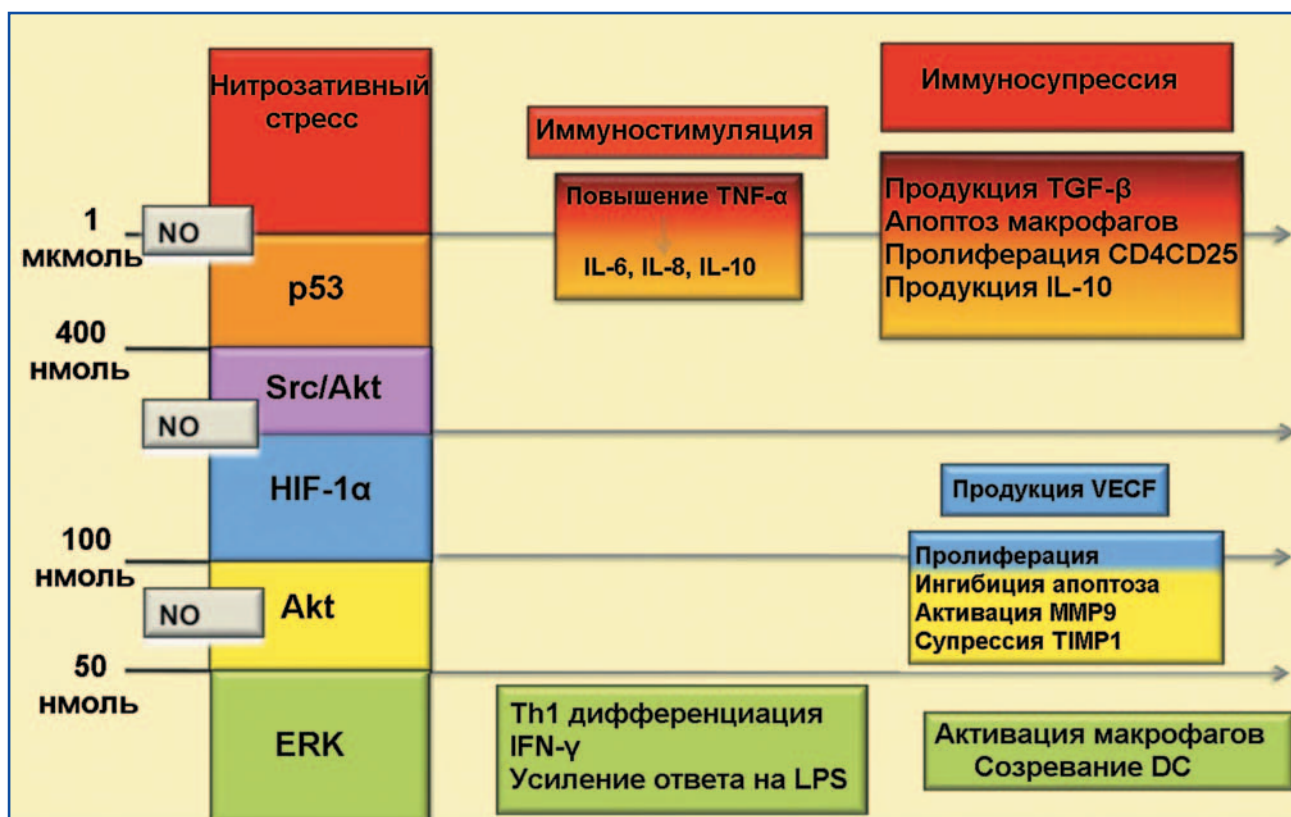


Рисунок 1. Модулирующее действие NO на воспалительную реакцию и процесс апоптоза в зависимости от уровня концентрации [32]

чивает экспрессию IL-12R и продукцию IFN- $\gamma$ . Индуцибельно генерируемый NO способствует созреванию дендритных клеток и экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса [24, 27]. Высокие концентрации NO также спо-

собствуют продукции TNF- $\alpha$ , IL-1F2/IL-1 $\beta$ , IL-6, COX-2 и протеаз (например, MMP-9) макрофагами после LPS-стимуляции [33, 43].

Активные радикалы азота считаются основными эффекторами провоспалительного процесса, возни-

**Таблица 1. Эффекты влияния NO в зависимости от генерирующего источника [8]**

Тип клеток	Стимулы	Изоформы NOS	Эффект
<i>Макрофаги</i>			
Мышиные и человеческие макрофаги	IFN- $\gamma$ + LPS, IL-4 плюс анти-CD23 Т-клеток, IFN- $\alpha/\beta$	iNOS	Антимикробная активность
Альвеолярные макрофаги крысы	Легочный сурфактант	eNOS	Противовоспалительный эффект
Человеческие промоноцитарные клетки (U937)	SCD23 или анти-CD11b/c	eNOS	?
<i>Дендритные клетки (DC)</i>			
Мышиные клетки Лангерганса	IFN- $\gamma$	mPHK iNOS не обнаруживается	
Мышиные клетки Лангерганса	IFN- $\gamma$ + LPS	iNOS	Провоспалительный эффект
Мышиные зрелые DC	IFN- $\gamma$ + LPS, кокультура с аллогенными Т-клетками анти-CD40	iNOS	↓ Т-клеточного роста, апоптоз DC
Мышиные незрелые DC	IFN- $\gamma$ + LPS	iNOS (A)	↓ роста микробных колоний
Тимические DC крысы	Аутоантигены, аллоантигены	iNOS	Апоптоз двойных положительных тимоцитов
<i>NK-клетки</i>			
Мышиные клетки селезенки	IL-2 ± IL-12 и IFN- $\alpha/\beta$	iNOS	↑ Тук2-киназы ↑ секреции IFN- $\gamma$ ↑ цитотоксичности
NK-клетки	IL-2 ± IL-12 и IFN- $\alpha/\beta$	iNOS	↑ активности Тук2-киназы ↑ секреции IFN- $\gamma$ ↑ цитотоксичности
Мышиные киллеры матки	Беременность	iNOS	Экспрессия перфорина
NK-клетки крови, селезенки крысы	IL-2	iNOS	↑ секреции IFN- $\gamma$ ↑ цитотоксичности
NK-клетки крови человека	IL-12 + или TNF- $\alpha$	iNOS	↓ секреции IFN- $\gamma$ ↓ цитотоксичности ↓ экспрессии гранзима В
NK-клетки крови человека	IL-2 + анти-CD16 или контакт с клеткой-мишенью	eNOS, но не iNOS	Антиапоптотический эффект
<i>Т-клетки</i>			
Мышиные гибридные Т-клетки	Анти-CD3	nNOS	Апоптотический эффект
Лейкемические Т-клетки (Jurkat)	Инфекция ВИЧ-1	iNOS	Репликация вируса
Человеческие лейкемические Т-клетки		iNOS	Антиапоптотический эффект
Человеческие лейкемические Т-клетки линии Jurkat	Фактор стромальных клеток SDF-1 $\alpha$	eNOS	↑ хемотаксического ответа на SDF-1 $\alpha$
Человеческие $\gamma\delta$ Т-клетки	IL-2, анти-TCR Т-клеток	eNOS	Антиапоптотический эффект
<i>В-клетки</i>			
Человеческие В-клетки лимфомы Беркитта		iNOS	Антиапоптотический эффект
Человеческие В-клетки хронического лимфолейкоза		iNOS	Антиапоптотический эффект

кающего в процессе окислительно-восстановительных реакций. Активный радикал азота — пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ) — высокореактивный окислитель, обладающий выраженной цитотоксической активностью, в основе которой лежит его способность окислять липиды и белки биомембраны клетки [41]. Однако во время воспаления прямое обнаружение  $\text{ONOO}^-$  фактически невозможно из-за его очень короткого периода жизни ( $T_{1/2} = 1,9$  секунды) [1, 22]. Косвенные молекулярные признаки деструктивной активности  $\text{ONOO}^-$ , в частности появление 3-нитротирозина вокруг макрофагов воспалительной ткани, обнаружены при самых разнообразных воспалительных, аллергических, аутоиммунных заболеваниях легкого. Также было показано, что  $\text{ONOO}^-$  играет определенную роль в регуляции продукции  $\text{IL-8/CXCL8}$  [12, 14, 34, 39].

### **Противовоспалительное действие монооксида азота**

Одним из определяющих противовоспалительных механизмов NO (при низких его концентрациях) является его способность ингибировать активность NF- $\kappa$ B [5, 9].

При низких концентрациях NO, замедляя фосфорилирование и перемещение факторов транскрипции NF- $\kappa$ B в ядро клетки, супрессирует транскрипционные процессы и продукцию макрофагами провоспалительных индукторов  $\text{Th}_1$ -ответа цитокинов IL-12, IL-1F2/IL-1 $\beta$  и COX-2 [26, 27]. Монооксид азота, продуцируемый активированными T-лимфоцитами, непосредственно регулирует трансдукцию сигнала в клетке [23]. При низких концентрациях NO ингибирует продукцию IFN- $\gamma$  и IL-2  $\text{Th}_1$ -клетками, не влияя на синтез IL-4  $\text{Th}_2$ -клетками, обуславливая  $\text{Th}_2$ -направленность иммунного ответа. NO-индуцированное усиление  $\text{Th}_2$ -реакции и ингибция  $\text{Th}_1$ -реакции могут спровоцировать развитие воспаления при аллергических заболеваниях и подавить воспалительную реакцию, связанную с инфицированием вирусными или бактериальными агентами [21]. Таким образом, в условиях низких концентраций NO способствует развитию  $\text{Th}_2$ -ассоциированного ответа, а в условиях высоких концентраций — приводит к усилению  $\text{Th}_1$ -ответа. Монооксид азота ингибирует пролиферацию и функциональную активность  $\text{Th}_{17}$ -клеток. Также NO ингибирует экспрессию углеводородного рецептора AHR и рецепторов интерлейкинов IL-22, IL-23  $\text{Th}_{17}$ -клетками [10, 40].

Увеличение концентрации NO до 200–400 нмоль сопровождается пролиферацией Treg  $\text{CD4}^+\text{CD25}^+$ -клеток, секретирующих IL-10 и обладающих иммуносупрессивным действием, экспрессией NO-1 и продукцией TGF- $\beta$ . В свою очередь, TGF- $\beta$  увеличивает экспрессию аргиназы, что приводит к подавлению активности iNOS [18, 24, 27, 35].

Значительная часть эффектов NO противовоспалительного спектра связана с его способностью активировать солютабную гуанилатциклазу, инду-

цируя повышение внутриклеточной концентрации циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Повышение внутриклеточной концентрации цГМФ приводит к фосфорилированию фосфатазы миозина, разъединению связей миозина и актина, активации калиевых каналов гладких миоцитов артерий, бронхов, вызывая бронхо- и вазодилатацию [19, 36], ингибции экспрессии молекул адгезии, в частности рецептора адгезии  $\text{CD11}_\beta/\text{CD18}$  на мембране нейтрофилов [48], усилению экспрессии P-селектина, который, взаимодействуя с L-селектинами лейкоцитов, способствует роллингу лейкоцитов [4].

Монооксид азота непосредственно ингибирует IgE-опосредованную секрецию гистамина, регулируя активность аллергических реакций [15].

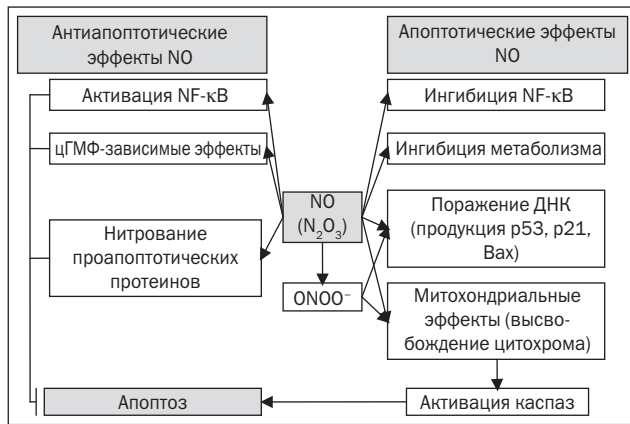
Способность молекулы NO взаимодействовать с глюкокортикоидным рецептором, вероятно, усиливает активность его противовоспалительного действия [13].

Монооксид азота обладает мощным антиоксидантным действием, являясь скавенджером супероксидного аниона радикала и ингибитором НАДФН-оксидазы [25]. Монооксид азота конкурирует с молекулярным кислородом, обратимо ингибируя цитохром-C-оксидазу, и влияет на активность коактиватора-1 $\alpha$  PPAR $\gamma$  (peroxisome proliferator-activating receptor  $\gamma$ ), таким образом, контролируя митохондриальное дыхание клетки. В свою очередь, активация PPAR $\gamma$  ингибирует экспрессию eNOS, NOX1, NOX4 [37]. В фазу репарации воспалительной реакции совместное действие IL-4, IL-13, IL-10 и TGF- $\beta$  ингибирует экспрессию iNOS и генерацию NO, смещая соотношение АКМ/ААМ в сторону АКМ [10].

### **Влияние монооксида азота на процессы апоптоза**

Монооксид азота регулирует механизмы апоптоза, играющего важнейшую роль в процессе саногенеза инфекционных заболеваний респираторного тракта [20]. Монооксид азота может как индуцировать, так и блокировать развитие апоптоза в зависимости от множества факторов. Определяющее значение в характере влияния NO на апоптоз имеет его концентрация. Низкие концентрации NO ингибируют, а высокие концентрации NO индуцируют апоптоз (рис. 2) [28].

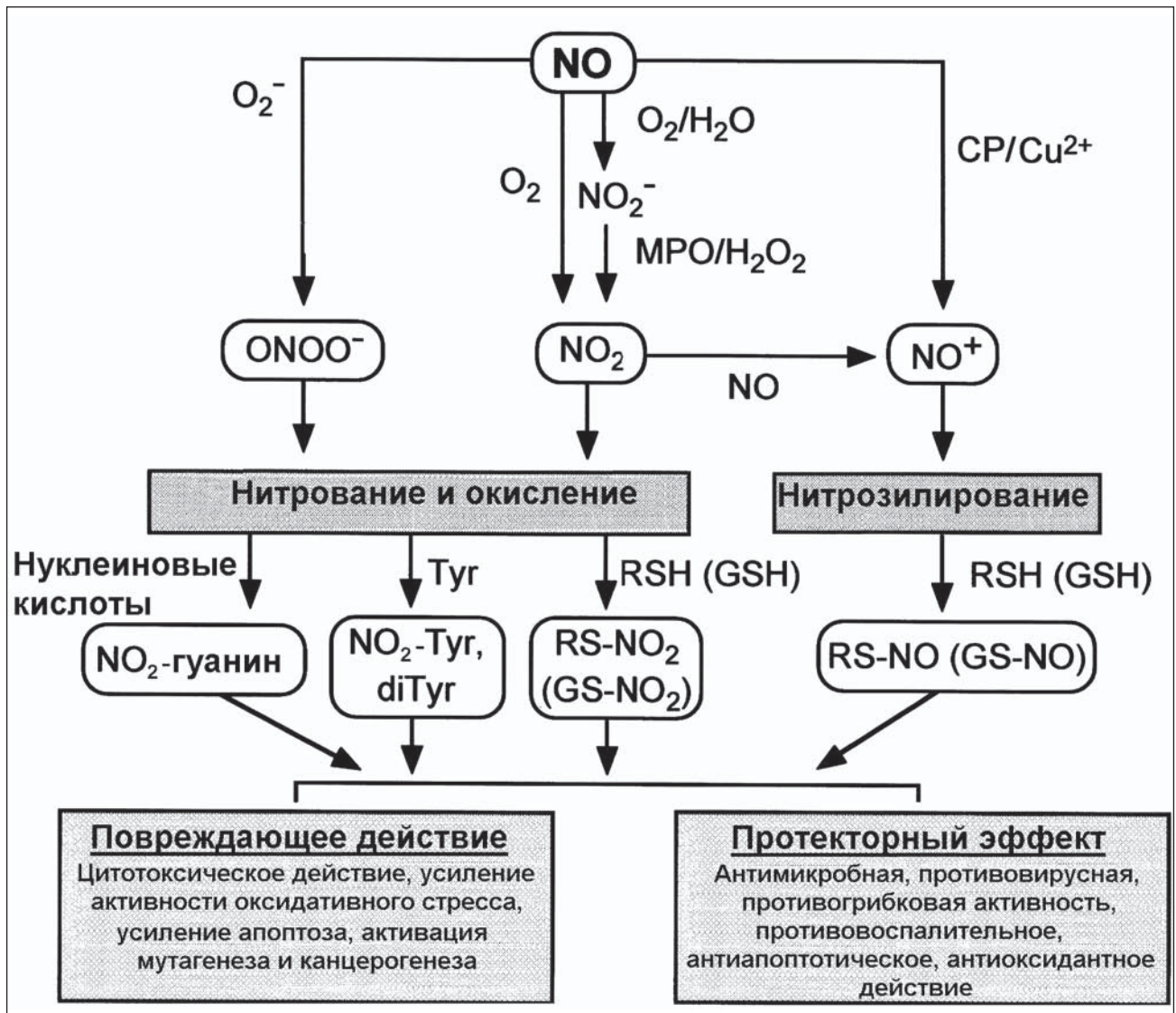
Нетоксические уровни NO, продуцируемые эпителиоцитами, эндотелиоцитами легочной ткани, обладают выраженной антиапоптотической активностью [29, 42], вероятно, за счет 1) непосредственного нитрозилирования внутриклеточных цистеиновых протеаз — каспазы-3, -8 — и других проапоптотических белков [42]; 2) увеличения цГМФ; 2) индукции синтеза белков теплового шока, Bcl-2 и гемоксигеназы [30]; 3) стимуляции антиапоптотической активности тиоредоксина [38]; 4) влияния на фактор транскрипции NF- $\kappa$ B [50]. Низкие концентрации NO активируют циклооксигеназу-1 и ингибируют циклооксигеназу-2 [31].



**Рисунок 2. Влияние NO на активность апоптоза [28]**

Пролонгированная во времени высокая концентрация NO может привести к нарушению баланса активности внутриклеточных сигнальных путей,

связанных с NF-κB и c-Jun N-терминальной киназой (JNK), способствуя преобладанию последней. Усиление активности JNK индуцирует продукцию лигандов Fas, экспрессию p53 и апоптоз-ассоциированных белков, играющих ключевую роль в развитии апоптотического каскада событий [30, 38]. Повреждение ДНК активными радикалами азота приводит к накоплению p53, которое считают индикатором NO-опосредованного апоптоза. Протейин p53 индуцирует продукцию проапоптотического белка Bax и протеина p21, вызывающего арест клеточного цикла [30]. Показано, что NO индуцирует апоптоз клеток определенного типа — макрофагов, тимоцитов, клеток островков поджелудочной железы, некоторых нейронов и опухолевых клеток. Монооксид азота, непосредственно, без активации каспазы-8 и расщепления цитоплазматического белка Bid, способствует выходу митохондриального цитохрома C в цитоплазму клетки [30].



**Рисунок 3. Дуальное действие монооксида азота [3]**

**Примечания:** CP — церулоплазмин, GSH — восстановленный глутатион, GS-NO — S-нитрозоглутатион, GS-NO<sub>2</sub> — S-нитроглутатион, MPO — миелопероксидаза, RSH — тиоловые группы, RS-NO — S-нитрозотиол, RS-NO<sub>2</sub> — S-нитротиол, Tyr — L-тирозин, diTyr — дитирозин.

Апоптоз, индуцированный NO, играет существенную роль в развитии иммунного ответа организма. Так, апоптоз способствует презентации антигенов инфекционного агента дендритными клетками [51].

Таким образом, монооксид азота в респираторном тракте выполняет дуальное действие: с одной стороны, он предупреждает развитие инфекционного процесса, с другой — может усилить поражение легочной ткани (рис. 3).

Монооксид азота, обладающий бактерицидным, противовирусным, противогрибковым и иммунорегулирующим действием, является важнейшим компонентом местной неспецифической защиты респираторного тракта. Carl Nathan и Michael U. Shiloh [24] подчеркивают, что вся совокупность антибактериальных пептидов, компонента, гранулоцитов с их серпидином, фосфолипазами, лизосомальными гидролазами, Т- и НК-клеток с их перфоринами и гранзимами, и антителами плазматических клеток не способна обеспечить противоинфекционную защиту респираторного тракта и всего организма при отсутствии достаточной активности iNOS.

## Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2000. — № 4. — С. 16-21.
2. Фрейдлин И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров // *Вест. РАМН*. — 1999. — № 5. — С. 28-32.
3. Akaike T. Nitric oxide and virus infection / T. Akaike, H. Maeda // *Immunology*. — 2000. — Vol. 101, № 3. — P. 300-308. — PMID: 11106932.
4. Anti-inflammatory activity of soluble guanylate cyclase: cGMP-dependent down-regulation of P-selectin expression and leukocyte recruitment / A. Ahluwalia, P. Foster, R.S. Scotland et al. // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2004. — Vol. 101. — P. 1386-1391. — PMID: 14742866.
5. Anti-inflammatory effect of augmented nitric oxide production in chronic lung infection / N. Hopkins, Y. Gunning, D.F. O'Croinin et al. // *J. Pathol.* — 2006. — Vol. 209, № 2. — P. 198-205. — PMID: 16538611.
6. Bearegard C. Nitric oxide and cyclic GMP-mediated protein secretion from cultured lacrimal gland acinar cells / C. Bearegard, P.C. Brandt, G.C. Chiou // *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* — 2002. — Vol. 18, № 5. — P. 429-443. — PMID: 12419094.
7. Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide / L. Connelly, M. Palacios-Callender, C. Ameixa et al. // *J. Immunol.* — 2001. — Vol. 166, № 6. — P. 3873-3881. — PMID: 11238631.
8. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response // *Nat. Immunol.* — 2001. — Vol. 2, № 10. — P. 907-916. — PMID: 11577346.
9. Coleman J.W. Nitric oxide in immunity and inflammation // *Int. Immunopharmacol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 1397-1406. — PMID: 11515807.
10. Cytokine interactions that determine the outcome of Mycobacterial infection of macrophages / R. Reljic, E. Stylianou, S. Balu, J.K. Ma // *Cytokine*. — 2010. — Vol. 51, № 1. — P. 42-46. — doi: 10.1016/j.cyt.2010.04.005.
11. Effects of oxidant stress on inflammation and survival of iNOS knockout mice after marrow transplantation / S. Yang, V.A. Porter, D.N. Cornfield et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — L922-L930. — PMID: 11557596.
12. Giulivi C. Tyrosine oxidation products: analysis and biological relevance / C. Giulivi, N.J. Traaseth, K.J. Davies // *Amino Acids*. — 2003. — Vol. 25. — P. 227-232. — PMID: 14661086.
13. Glucocorticoid receptor nitration leads to enhanced anti-inflammatory effects of novel steroid ligands / M.J. Paul-Clark, F. Roviezzo, R.J. Flower et al. // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171. — P. 3245-3252. — PMID: 12960354.
14. Greenacre S.A. Tyrosine nitration: localisation, quantification, consequences for protein function and signal transduction / S.A. Greenacre, H. Ischiropoulos // *Free Radic. Res.* — 2001. — Vol. 34. — P. 541-581. — PMID: 11697033.
15. Guzik T.J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation / T.J. Guzik, R. Korbut, T. Adamek-Guzik // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2003 — Vol. 54, № 4. — P. 469-487. — PMID: 14726604.
16. Haddad J.J. Redox/ROS regulation of lipopolysaccharide-induced mitogen-activated protein kinase (MAPK) activation and MAPK-mediated TNF-alpha biosynthesis / J.J. Haddad, S.C. Land // *Br. J. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 135. — P. 520-536. — PMID: 11815388.
17. Inhibition or knock out of Inducible nitric oxide synthase result in resistance to bleomycin-induced lung injury / T. Genovese, S. Cuzocrea, R. Di Paola et al. // *Respir. Res.* — 2005. — Vol. 6, № 1. — P. 58. — PMID: 15955252.
18. Jiang J. TGF-beta2 reduces nitric oxide synthase mRNA through a ROCK-dependent pathway in airway epithelial cells / J. Jiang, S.C. George // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2011. — Vol. 301, № 3. — P. L361-L367. — doi: 10.1152/ajplung.00464.2010. Epub 2011 Jun 17.
19. Landry D.W. The pathogenesis of vasodilatory shock / D.W. Landry, J.A. Oliver // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 588-595. — PMID: 11529214.
20. Li H. Physiological mechanisms regulating the expression of endothelial-type NO synthase / H. Li, T. Wallerath, U. Forstermann // *Nitric. Oxide*. — 2002. — Vol. 7. — P. 132-147. — PMID: 12223183.
21. Mannick J.B. Immunoregulatory and antimicrobial effects of nitrogen oxides // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2006. — Vol. 3, № 2. — P. 161-165. — PMID: 16565425.
22. Misso N.L. Oxidative stress and antioxidant deficiencies in asthma: potential modification by diet / N.L. Misso, P.J. Thompson // *Redox Rep.* — 2005. — Vol. 10, № 5. — P. 247-255. — PMID: 16354413.
23. Mitochondrial hyperpolarization: a checkpoint of T cell life, death, and autoimmunity / A. Perl, P. Gergely Jr., G. Nagy et al. // *Trends. Immunol.* — 2004. — Vol. 25. — P. 360-367. — PMID: 15207503.
24. Nathan C. Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens / C. Nathan, M.U. Shiloh // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2000. — Vol. 97, № 16. — P. 8841-8848. — PMID: 10922044.
25. Nauseef W.M. Assembly of the phagocyte NADPH oxidase // *Histochem. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 122. — P. 277-291. — PMID: 15293055.
26. NCX-1015, a nitric-oxide derivative of prednisolone, enhances regulatory T cells in the lamina propria and protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in mice / S. Fiorucci, E. Antonelli, E. Distrutti et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2002. — Vol. 99. — P. 15770-15775. — PMID: 12427966.
27. Niedbala W. Role of nitric oxide in the regulation of T cell functions / W. Niedbala, B. Cai, F.Y. Liew // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65, suppl. 3. — P. 11137-11140. — PMID: 17038470.
28. Nitric oxide: a key regulator of myeloid inflammatory cell apoptosis / E.L. Taylor, I.L. Megson, C. Haslett, A.G. Rossi // *Cell. Death and Differentiation*. — 2003. — Vol. 10. — P. 418-430. — PMID: 12719719.
29. Nitric oxide-dependent activation of p53 suppresses bleomycin-induced apoptosis in the lung / D.W. Davis, D.A. Weidner, A. Holiian, D.J. McConkey // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 192. — P. 857-869. — PMID: 10993916.
30. Nitric Oxide as a Pro-apoptotic as well as Anti-apoptotic Modulator // B.M. Choi, H.O. Pae, S.II Jang et al. // *J. Biochem. Mol. Biol.* — 2002. — Vol. 35, № 1. — P. 116-126. — PMID: 16248976.
31. Nitric oxide synthase/COX cross-talk: nitric oxide activates COX-1 but inhibits COX-2-derived prostaglandin production /

- R. Clancy, B. Varenika, W. Huang et al. // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 165. — P. 1582–1587. — PMID: 10903767.
32. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response / D.A. Wink, H.B. Hines, R.Y. Cheng et al. // *J. Leukoc. Biol.* — 2011. — Vol. 89, № 6. — P. 873–691. — doi: 10.1189/jlb.1010550. Epub 2011 Jan 13.
33. Nitric oxide augments oridonin-induced efferocytosis by human histocytic lymphoma U937 cells via autophagy and the NF- $\kappa$ B-COX-2-IL-1 $\beta$  pathway / L. Zang, H. He, Y. Ye et al. // *Free Radic. Res.* — 2012. — Vol. 46, № 10. — P. 1207–1219. — doi: 10.3109/10715762.2012.700515. Epub 2012 Jul 4.
34. Nitrosothiols in the immune system: signalling and protection / P. Hermansanz-Agustín, A. Izquierdo-Álvarez, A. García-Ortiz et al. // *Antioxid. Redox Signal.* — 2013, Jan 20. — Vol. 18, № 3. — P. 288–308. — doi: 10.1089/ars.2012.4765. Epub 2012 Aug 17.
35. Oxymatrine attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via the inhibition of inducible nitric oxide synthase expression and the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway / L. Liu, W. Lu, Z. Ma, Z. Li // *Int. J. Mol. Med.* — 2012. — Vol. 29, № 5. — P. 815–822. — doi: 10.3892/ijmm.2012.923. Epub 2012 Feb 21.
36. Persson J. Endogenous nitric oxide reduces microvascular permeability and tissue oedema during exercise in cat skeletal muscle / J. Persson, U. Ekelund, P.O. Grande // *J. Vasc. Res.* — 2003. — Vol. 40. — P. 538–546. — PMID: 14691335.
37. PPAR $\gamma$  ligands regulate NADPH oxidase, eNOS, and barrier function in the lung following chronic alcohol ingestion / M.C. Wagner, S.M. Yeligar, L.A. Brown, C. Michael Hart // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2012. — Vol. 36, № 2. — P. 197–206. — doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01599.x. Epub 2011 Jul 18.
38. Reactive Nitrogen Species and Cell Signaling: Implications for Death or Survival of Lung Epithelium / Y.M.W. Janssen-Heininger, R.L. Persinger, S.H. Korn et al. // *Am. J. Respirat. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol 166. — P. S9–S16. — PMID: 12471083.
39. Reactive Oxygen and Nitrogen Species Differentially Regulate Toll-Like Receptor 4-Mediated Activation of NF- $\kappa$ B and Interleukin-8 Expression / K.A. Ryan, M.F.Jr. Smith, M.K. Sanders, P.B. Ernst // *Infection. Immunity.* — 2004. — Vol. 72, №. 4. — P. 2123–2130. — PMID: 15039334.
40. Regulation of type 17 helper T-cell function by nitric oxide during inflammation / W. Niedbala, J.C. Alves-Filho, S.Y. Fukada et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* — 2011. — Vol. 108, № 22. — P. 9220–9225. — doi: 10.1073/pnas.1100667108. Epub 2011 May 16.
41. Reiter C.D. Superoxide reacts with nitric oxide to nitrate tyrosine at physiological pH via peroxynitrite / C.D. Reiter, R.J. Teng, J.S. Beckman // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275. — P. 32460–32466. — PMID: 10906340.
42. Roles of iNOS and nNOS in sepsis-induced pulmonary apoptosis / J.C. Rudkowski, E. Barreiro, R. Harfouche et al. // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. L793–L800. — PMID: 14660484.
43. Siveen K.S. Modulation of humoral immune responses and inhibition of proinflammatory cytokines and nitric oxide production by 10-methoxycanthin-6-one / K.S. Siveen, G. Kuttan // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2012. — Vol. 34, № 1. — P. 116–125. — doi: 10.3109/08923973.2011.586703.
44. Turpaev K. Nitric oxide-derived nitrosating species and gene expression in human monocytic cells / K. Turpaev, C. Bouton, J.C. Drapier // *Biochemistry.* — 2004. — Vol. 43, № 33. — P. 10844–10850. — PMID: 15311945.
45. Turpaev K. Stimulatory effect of benzylidenemalononitrile tyrophostins on expression of NO-dependent genes in U-937 monocytic cells / K. Turpaev, J.C. Drapier // *Eur. J. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 606, № 1–3. — P. 1–8. — doi: 10.1016/j.ejphar.2009.01.015. Epub 2009 Jan 21.
46. Van der Vliet A. Oxidants, nitrosants and the lung / A. Van der Vliet, C.E. Cross // *Am. J. Med.* — 2000. — Vol. 109. — P. 398–421. PMID: 11020397.
47. Variation in gene expression profiles of human monocytic U937 cells exposed to various fluxes of nitric oxide / K. Turpaev, A. Glatigny, J. Bignon et al. // *Free Radic. Biol. Med.* — 2010. — Vol. 48, № 2. — P. 298–305. — doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.054. Epub 2009 Nov 3.
48. Wallace J.L. Nitric oxide as a regulator of inflammatory processes // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* — 2005. — Vol. 100, suppl. 1. — P. 5–9. — PMID: 15962091.
49. Wallace J.L. Potential cardio-protective actions of nitric oxide-releasing aspirin / J.L. Wallace, L.J. Ignarro, S. Fiorucci // *Nature Reviews Drug Discov.* — 2002. — Vol. 1. — P. 375–382. — PMID: 12120413.
50. Weinberg J.B. Nitric oxide synthase 2 and cyclooxygenase 2 interactions in inflammation // *Immunol. Res.* — 2000. — Vol. 22. — P. 319–341. — PMID: 11339365.
51. Yrlid U., Wick M.J. Salmonella-induced apoptosis of infected macrophages results in presentation of a bacteria-encoded antigen after uptake by bystander dendritic cells / U. Yrlid, M.J. Wick // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 191. — P. 613–623. — PMID: 10684853.
52. Zheng G.M. Puerarin suppresses production of nitric oxide and inducible nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-induced N9 microglial cells through regulating MAPK phosphorylation, O-GlcNAcylation and NF- $\kappa$ B translocation / G.M. Zheng, C. Yu, Z. Yang // *Int. J. Oncol.* — 2012. — Vol. 40, № 5. — P. 1610–1618. — doi: 10.3892/ijo.2012.1331. Epub 2012 Jan 13.

Получено 02.02.16 ■

Абатуров О.Є.<sup>1</sup>, Волосовець О.П.<sup>2</sup>, Худяков О.Є.<sup>1</sup><sup>1</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ, Україна<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

### МЕХАНІЗМ ДІЇ АКТИВОВАНИХ АЗОТУМІСНИХ МЕТАБОЛІТІВ У РЕСПІРАТОРНОМУ ТРАКТІ: ПРОЗАПАЛЬНА ДІЯ (ЧАСТИНА 3)

**Резюме.** В огляді літератури висвітлені сучасні дані щодо модулюючої дії монооксиду азоту залежно від рівня його концентрації на запальну реакцію та процес апоптозу. Показана дуальна дія монооксиду азоту в респіраторному тракті — попередження розвитку інфекційного процесу та посилення ураження легеневої тканини.

**Ключові слова:** активовані азотумісні метаболіти, легені, прозапальна дія.

Abaturov O.Ye.<sup>1</sup>, Volosovets A.P.<sup>2</sup>, Khudyakov O.Ye.<sup>1</sup><sup>1</sup>SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine»<sup>2</sup>National Medical University named after O.O. Bohomolets, Ukraine

### THE MECHANISM OF ACTIVATED NITROGEN- CONTAINING METABOLITES IN THE RESPIRATORY TRACT: PROINFLAMMATORY EFFECT (PART 3)

**Summary.** The literature review presents current data about modulating action of nitrogen monoxide on the inflammatory response and the apoptotic process depending on its concentration. There is demonstrated a dual action of nitric oxide in the respiratory tract — prevention of infection and strengthening the destruction of lung tissue.

**Key words:** activated nitrogen-containing metabolites, lungs, proinflammatory effect.