



УДК 615.272:616.2

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.², ХУДЯКОВ А.Е.¹¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепропетровск, Украина²Национальный 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 простагландиновую 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 α (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 α . 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- α , IL-8/CXCL8 и MIP-1 α) 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- α , который индуцирует провоспалительный фактор транскрипции NF- κ B. Необходимо подчеркнуть, что эффект влияния активированных кислородсодержащих метаболитов (АКМ) и активированных азотсодержащих метаболитов (ААМ) на активность фактора транскрипции NF- κ B носит двухфазный характер. Высокий уровень их концентраций усиливает, а низкий уровень — ингибирует экспрессию генов, ассоциированных с NF- κ B [7, 32, 52].

Показано, что NO может поддерживать Th₁-клеточную популяцию, предупреждая развитие апоптоза. Однако, по данным других авторов, NO усиливает дифференцировку Th₁-хелперов, увели-

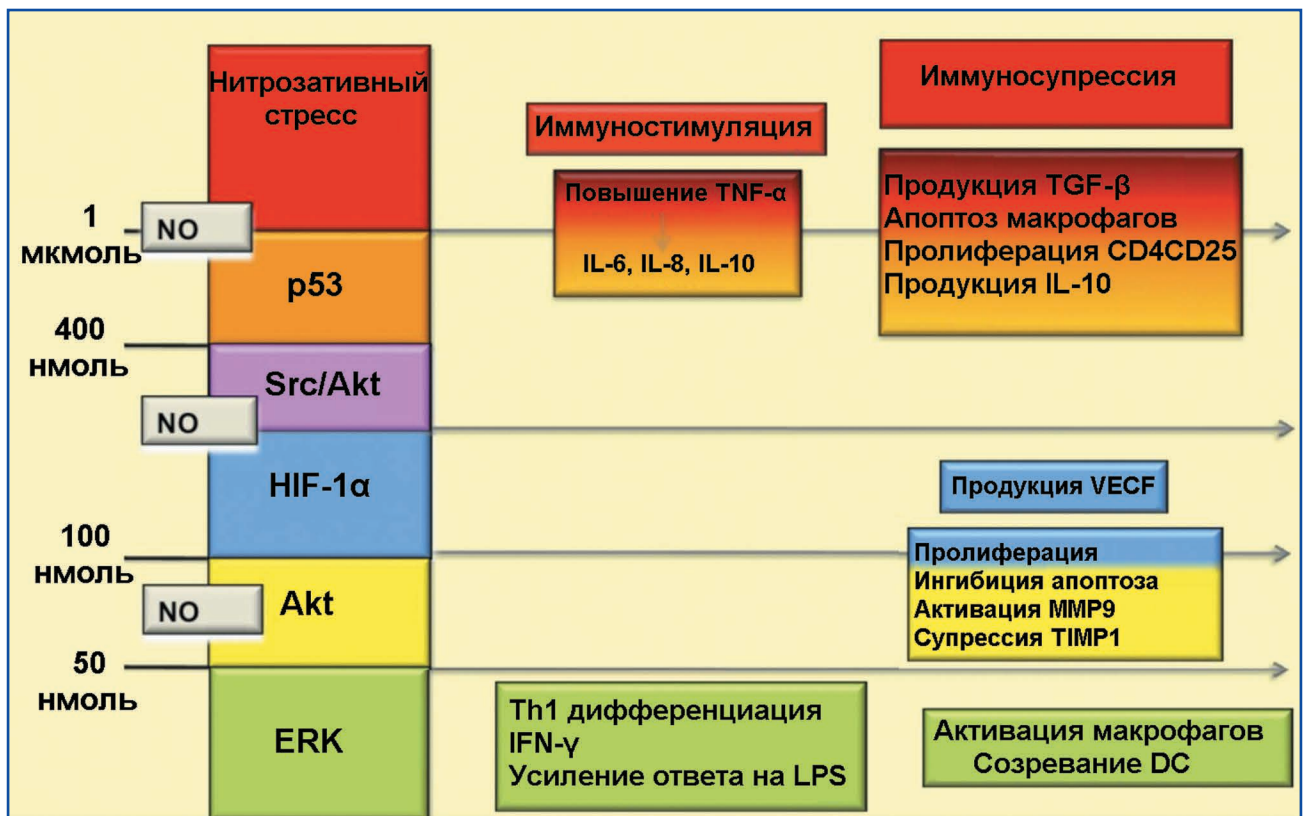


Рисунок 1. Модулирующее действие NO на воспалительную реакцию и процесс апоптоза в зависимости от уровня концентрации [32]

чивает экспрессию IL-12R и продукцию IFN- γ . 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- α , IL-1F2/IL-1 β , IL-6, COX-2 и протеаз (например, ММР-9) макрофагами после LPS-стимуляции [33, 43].
Активные радикалы азота считаются основными факторами провоспалительного процесса, возни-

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

Тип клеток	Стимулы	Изоформы NOS	Эффект
Макрофаги			
Мышинные и человеческие макрофаги	IFN- γ + LPS, IL-4 плюс анти-CD23 Т-клеток, IFN- α/β	iNOS	Антимикробная активность
Альвеолярные макрофаги крысы	Легочный сурфактант	eNOS	Противовоспалительный эффект
Человеческие промоноцитарные клетки (U937)	SCD23 или анти-CD11b/c	eNOS	?
Дендритные клетки (DC)			
Мышинные клетки Лангерганса	IFN- γ	mPHK iNOS не обнаруживается	
Мышинные клетки Лангерганса	IFN- γ + LPS	iNOS	Провоспалительный эффект
Мышинные зрелые DC	IFN- γ + LPS, кокультура с аллогенными Т-клетками анти-CD40	iNOS	↓ Т-клеточного роста, апоптоз DC
Мышинные незрелые DC	IFN- γ + LPS	iNOS (A)	↓ роста микробных колоний
Тимические DC крысы	Аутоантигены, аллоантигены	iNOS	Апоптоз двойных положительных тимоцитов
NK-клетки			
Мышинные клетки селезенки	IL-2 ± IL-12 и IFN- $\alpha/-\beta$	iNOS	↑ Тук2-киназы ↑ секреции IFN- γ ↑ цитотоксичности
NK-клетки	IL-2 ± IL-12 и IFN- $\alpha/-\beta$	iNOS	↑ активности Тук2-киназы ↑ секреции IFN- γ ↑ цитотоксичности
Мышинные киллеры матки	Беременность	iNOS	Экспрессия перфорина
NK-клетки крови, селезенки крысы	IL-2	iNOS	↑ секреции IFN- γ ↑ цитотоксичности
NK-клетки крови человека	IL-12 + или TNF- α	iNOS	↓ секреции IFN- γ ↓ цитотоксичности ↓ экспрессии гранзима В
NK-клетки крови человека	IL-2 + анти-CD16 или контакт с клеткой-мишенью	eNOS, но не iNOS	Антиапоптотический эффект
Т-клетки			
Мышинные 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 α	eNOS	↑ хемотаксического ответа на SDF-1 α
Человеческие $\gamma\delta$ Т-клетки	IL-2, анти-TCR Т-клеток	eNOS	Антиапоптотический эффект
В-клетки			
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 (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 ONOO^- фактически невозможно из-за его очень короткого периода жизни ($T_{1/2} = 1,9$ секунды) [1, 22]. Косвенные молекулярные признаки деструктивной активности ONOO^- , в частности появление 3-нитротирозина вокруг макрофагов воспалительной ткани, обнаружены при самых разнообразных воспалительных, аллергических, аутоиммунных заболеваниях легкого. Также было показано, что ONOO^- играет определенную роль в регуляции продукции 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- κ B [5, 9].

При низких концентрациях NO, замедляя фосфорилирование и перемещение факторов транскрипции NF- κ B в ядро клетки, супрессирует транскрипционные процессы и продукцию макрофагами провоспалительных индукторов Th_1 -ответа цитокинов IL-12, IL-1F2/IL-1 β и COX-2 [26, 27]. Монооксид азота, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами, непосредственно регулирует трансдукцию сигнала в клетке [23]. При низких концентрациях NO ингибирует продукцию IFN- γ и IL-2 Th_1 -клетками, не влияя на синтез IL-4 Th_2 -клетками, обуславливая Th_2 -направленность иммунного ответа. NO-индуцированное усиление Th_2 -реакции и ингибция 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 Th_2 -ассоциированного ответа, а в условиях высоких концентраций — приводит к усилению Th_1 -ответа. Монооксид азота ингибирует пролиферацию и функциональную активность Th_{17} -клеток. Также NO ингибирует экспрессию углеводородного рецептора AHR и рецепторов интерлейкинов IL-22, IL-23 Th_{17} -клетками [10, 40].

Увеличение концентрации NO до 200–400 нмоль сопровождается пролиферацией Treg CD4⁺CD25⁺-клеток, секретирующих IL-10 и обладающих иммуносупрессивным действием, экспрессией NO-1 и продукцией TGF- β . В свою очередь, TGF- β 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 CD11 β /CD18 на мембране нейтрофилов [48], усилению экспрессии Р-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 сквенджером супероксидного аниона радикала и ингибитором НАДФН-оксидазы [25]. Монооксид азота конкурирует с молекулярным кислородом, обратимо ингибируя цитохром-С-оксидазу, и влияет на активность коактиватора-1 α PPAR γ (peroxisome proliferator-activating receptor γ), таким образом, контролируя митохондриальное дыхание клетки. В свою очередь, активация PPAR γ ингибирует экспрессию eNOS, NOX1, NOX4 [37]. В фазу репарации воспалительной реакции совместное действие IL-4, IL-13, IL-10 и TGF- β 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- κ B [50]. Низкие концентрации NO активируют циклооксигеназу-1 и ингибируют циклооксигеназу-2 [31].

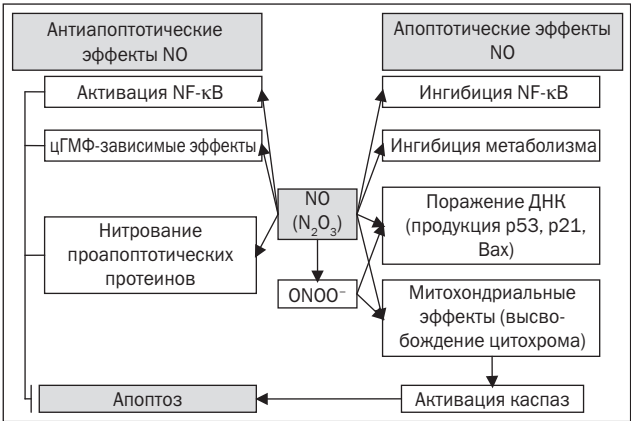


Рисунок 2. Влияние NO на активность апоптоза [28]

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].

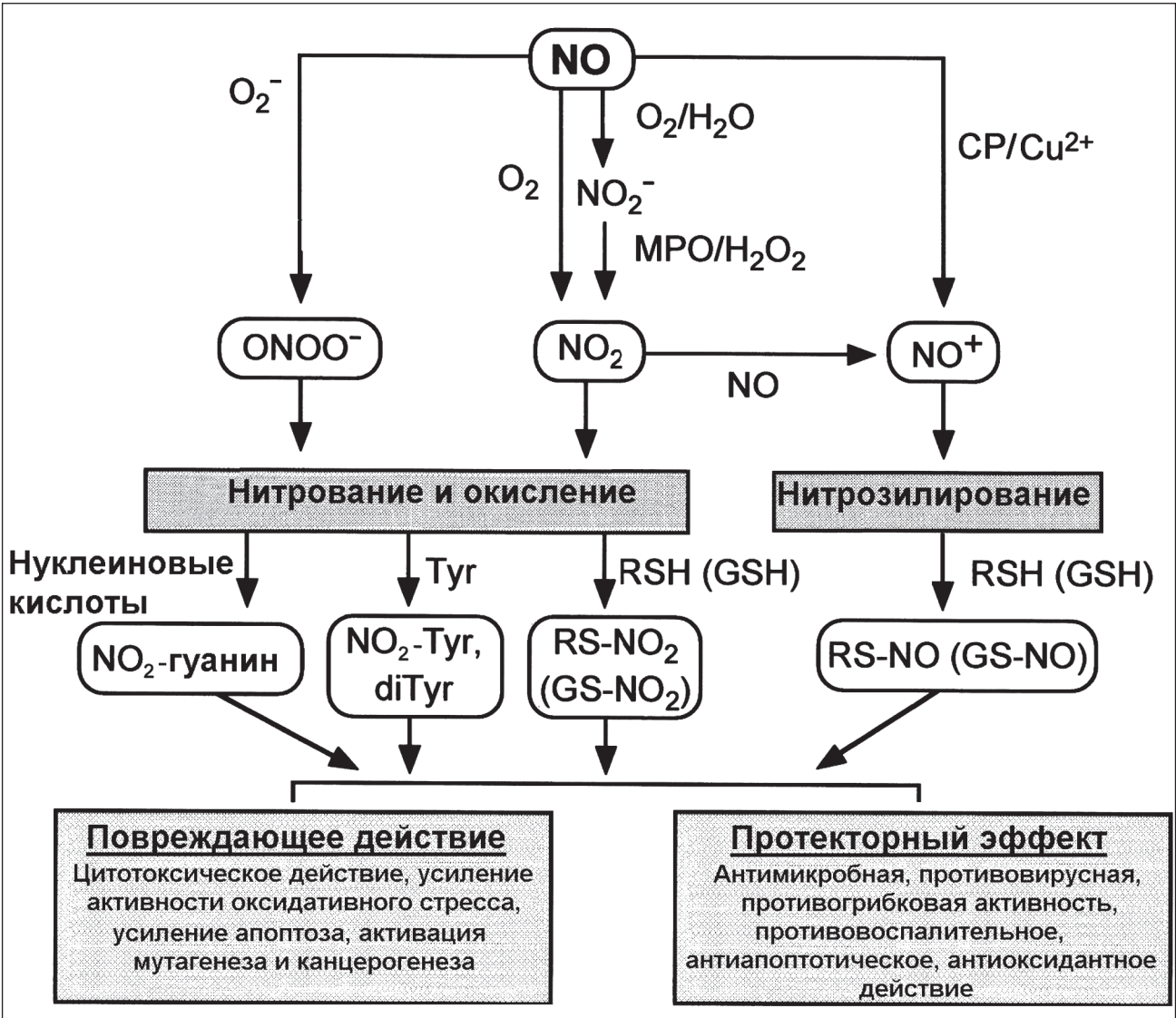


Рисунок 3. Дуальное действие монооксида азота [3]

Примечания: CP — церулоплазмин, GSH — восстановленный глутатион, GS-NO — S-нитрозоглутатион, GS-NO₂ — S-нитроглутатион, MPO — миелопероксидаза, RSH — тиоловые группы, RS-NO — S-нитрозотиол, RS-NO₂ — 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, комплекса, гранулоцитов с их серпидином, фосфолипазами, лизосомальными гидролазами, Т- и НК-клеток с их перфоринами и гранзимами, и антителами плазматических клеток не способна обеспечить противoinфекционную 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. Beauregard C. Nitric oxide and cyclic GMP-mediated protein secretion from cultured lacrimal gland acinar cells / C. Beauregard, 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. Holian, 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.I. 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- κ B-COX-2-IL-1 β 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- β /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 γ 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- κ 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- κ 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.¹, Волосовець О.П.², Худяков О.Є.¹¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпропетровськ, Україна²Національний 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.¹, Volosovets A.P.², Khudyakov O.Ye.¹¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine»²National 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.