

## Образование и биологическая роль NO при аллергическом воспалении

Козина О.В.<sup>1</sup>, Огородова Л.М.<sup>2</sup>

### Formation and biological role NO at an allergic inflammation

Kozina O.V., Ogorodova L.M.

<sup>1</sup> Центр по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ, г. Петропавловск-Камчатский

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Козина О.В., Огородова Л.М.

Рассмотрены пути и механизмы образования оксида азота. Проанализированы эффекты метаболитов оксида азота в регуляции аллергического воспаления. Представлены современные данные участия оксида азота в формировании окислительного и нитрозилирующего стрессов, в регуляции основных внутриклеточных сигнальных путей, в реализации про- и антиапоптотических эффектов.

**Ключевые слова:** метаболизм, оксид азота, 3-нитротирозин, S-нитрозоглутатион, пероксинитрит, аллергическое воспаление.

In the review ways and mechanisms of formation nitric oxide are considered. Effects metabolite nitric oxide in regulation of an allergic inflammation are analysed. The modern given participations nitric oxide in formation oxidative and nitrosative stresses, in regulation of the basic endocellular alarm ways, to realizations pro-and antiapoptosis effects.

**Key words:** metabolism, nitric oxide, 3-nitrotyrosine, S-nitrosoglutathione, peroxyne, allergic inflammation.

УДК 616-002-056.3:612.015.33:546.172.6-31

### Введение

В соответствии с современными представлениями патогенез аллергических болезней характеризуется специфическим паттерном воспаления. Раскрытие деталей аллергического воспаления привело к пониманию важной роли оксида азота NO. Известно, что биологической активностью обладает не только оксид азота, но и продукты его превращения. Среди них — пероксинитрит ONOO<sup>-</sup>, нитриты NO<sub>2</sub><sup>-</sup> и нитраты NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, а также нитрозотиолы RSNO, 3-нитротирозин (зНТ), гемовые и негемовые нитрозильные комплексы. За исключением зНТ, все они способны при определенных условиях выделять свободный оксид азота, т.е. являются депо NO. Представленный обзор посвящен современным данным о метаболитах NO, их образованию и взаимопревращениям, механизмам участия в развитии персистирующего аллергического воспаления.

### Как образуются NO и его метаболиты?

Существуют два основных пути образования оксида азота *in vivo*: ферментативный и неферментативный.

#### Ферментативный путь

Ферменты, осуществляющие синтез оксида азота, — NO-синтазы NOS по биохимическим свойствам относятся к семейству цитохром P-450-подобных гемопroteинов (КФ 1.14.13.39), включающих три изоформы: нейрональную NO-синтазу (NOS1, nNOS), индуцибельную (NOS2, iNOS) и эндотелиальную (NOS3, eNOS) [5] (табл. 1). Как видно из табл. 1, NO-синтазы присутствуют в клетках практически всех тканей. По типу экспрессии их разделяют на конститутивно присутствующие в клетках (NOS1 и NOS3) и индуцибельную (NOS2), причем различаются они по количеству синтезированного NO, продолжительности синтеза, а также клеточной локализации продуктов экспрессии. Таким образом, способность NO выступать в качестве физиологического регулятора может быть обусловлена наличием и активностью определенных изоформ NOS. Так, NOS1 и NOS3 производят

нанолярные концентрации NO, тогда как NOS2 может опосредовать образование относительно высоких концентраций NO и в течение длительного времени. Предполагается, что NOS1 и NOS3 связаны прежде всего с соотношением растворимой гуанилатциклазы (pGC) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) зависимыми меха-

низмами, тогда как клеточные NOS2-зависимые эффекты ассоциированы с S-нитрозилированием и формированием активных форм азота (АФА). С другой стороны, имеются данные, что активация NOS1 и NOS3 также связана с S-нитрозилированием [44], а активация NOS2 обуславливает передачу сигналов через цГМФ.

Таблица 1

Характеристика изоформ NO-синтаз

Особенности	NO-синтазы		
Синонимы	nNOS, NOS1 (нейрональная)	iNOS, NOS2 (макрофагальная)	eNOS, NOS3 (эндотелиальная)
Тип экспрессии	Конститутивная	Индукцибельная	Конститутивная
Молекулярная масса, кДа	161	131	133
Концентрация NO	10 <sup>-12</sup>	10 <sup>-9</sup>	10 <sup>-12</sup>
Число аминокислот	1 434	1 153	1 203
Внутриклеточная локализация	Цитозоль, клеточная мембрана	Цитозоль	Клеточная мембрана
Субстраты	L-аргинин (>10 мкмоль), кислород и источник электронов — NADPH		
Активация	Ca <sup>2+</sup> -зависимая	Ca <sup>2+</sup> -независимая	Ca <sup>2+</sup> -зависимая
Кофакторы, простетические группы	FAD, FMN, гем с пентакоординированным Fe <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> -связывающий белок (CaM), Zn <sup>2+</sup> и BH <sub>4</sub> (>1 мкмоль)		
Димеризация субъединиц	L-аргинин, BH <sub>4</sub> (биоптерин), гем		
Резистентность к диссоциации	eNOS (наибольшая) >> nNOS > iNOS (наименьшая)		
Локализация	Эпителиальные клетки бронхов Эндотелиальные клетки сосудов		
	Нейроны β-Клетки поджелудочной железы Скелетные мышцы	Альвеолоциты II порядка Макрофаги Гепатоциты Гладкомышечные клетки Нейтрофилы Эозинофилы Фибробласты Астроциты	
Функция	Нейротрансмиссия	Микробицидная защита Экссудация плазмы Эозинофильное воспаление Противоопухолевая защита	Вазорелаксация Легочная гемодинамика Работа реснитчатого эпителия

**Неферментативный путь**

Наряду с прямыми эффектами NO, образующегося с участием ферментов NOS, функция NO реализуется также через образование различных метаболитов NO в процессе его химического превращения — неферментативным путем [91].

Под неферментативным путем образования NO понимают восстановление нитритов или нитратов до NO, однако этот процесс осуществляется только в кислой среде, например при ишемии или воспалении. Восстановление нит-

ритов может происходить и при нейтральном pH в присутствии гемопротенинов. Среди гемсодержащих белков, обладающих нитритредуктазной активностью, выделяют гемоглобин, миоглобин, цитохром c и цитохром P-450 [3].

NO — это свободный радикал, активно реагирующий с другими радикалами или соединениями. Время жизни свободного NO *in vivo* несколько миллисекунд. Скорость распространения в биологических системах 50 мкм·с<sup>-1</sup> [32]. Эти особенности определяют основные эффекты NO *in vivo*.

### **NO и реакция с переходными металлами и гемсодержащими белками**

С гемсодержащими белками  $\text{NO}^\bullet$  может взаимодействовать, образуя нитрозильный комплекс с железом в активном центре или вступая в окислительно-восстановительные реакции.

Наиболее широко признанный механизм участия  $\text{NO}^\bullet$  в биохимических реакциях — его прямое соединение с  $\text{Fe}$  гемопротейна рГЦ. Реакция  $\text{NO}^\bullet$  с рГЦ протекает быстрее, чем с любым другим известным гемопротейном, однако точный механизм активации этого фермента молекулой  $\text{NO}^\bullet$  не известен [7]. Активация рГЦ катализирует преобразование гуанозинтрифосфата (ГТФ) во вторичный мессенджер цГМФ, который определяет биологический ответ посредством активации ГМФ-зависимых киназ I и II, регулирующих ионные каналы [28]. Самая распространенная форма рГЦ ( $\alpha_1\beta_1$ ), обеспечивающая бронходилатацию, высоко экспрессирована в гладкомышечных клетках дыхательных путей (ДП) [37]. Кроме того, рГЦ и ГМФ-зависимая киназа I экспрессированы в эпителиальных клетках ДП совместно с  $\text{NOS}_3$ , иллюстрируя их причастность к  $\text{NOS}_3$ -ассоциированной регуляции функции ресничек [58].

Аналогично его способности связывать рГЦ  $\text{NO}^\bullet$  может обратимо взаимодействовать с гемовым центром цитохрома c (комплекс IV) в митохондриях и, таким образом, конкурировать за соединение с  $\text{O}_2$ , регулируя митохондриальный транспорт электронов и окислительное фосфорилирование и являясь причиной метаболической гипоксии [17, 42]. Так как аффинность  $\text{NO}^\bullet$  к цитохрому c значительно меньше, чем к рГЦ [8], регуляция митохондриального дыхания  $\text{NO}^\bullet$  возможна при патологических состояниях, когда образование  $\text{NO}^\bullet$  повышено [53].

### **NO и S-нитрозилирование белков**

Одним из стабильных метаболитов  $\text{NO}^\bullet$  в ДП человека являются S-нитрозотиолы  $\text{RSNO}$ , образующиеся в макрофагах и эндотелиальных клетках.  $\text{RSNO}$  под действием ряда ферментов способны донировать  $\text{NO}^\bullet$  и тем самым обеспечивать эффекты оксида азота на некотором

расстоянии от места его синтеза [1, 58, 85]. В образовании таких нитрозильных комплексов участвуют тиоловые группы белков или низкомолекулярные тиолы (цистеин или глутатион) и негемовое железо. В клетке ключевым источником мобильных SH-групп является глутатион, который под влиянием  $\text{NO}^\bullet$  окисляется с образованием нитрозоглутатиона  $\text{GSNO}$ . Поэтому  $\text{GSNO}$  рассматривается как основной пул (депо)  $\text{NO}$  в организме.

Биохимические механизмы вовлечения  $\text{NO}^\bullet$  в образование нитрозотиолов  $\text{RSNOs}$  *in vivo* до конца еще не изучены [49]. В качестве кандидатов рассматривают реакции транснаитрозилирования белков (присоединение  $\text{NO}^\bullet$  к SH-группе белка) с низкой молекулярной массой, например S-нитрозоглутатион или S-нитрозоцистеин, которые были обнаружены в бронхиальных смывах больных БА и здоровых лиц, а также смоделированы на клеточных культурах [29, 100]. Обратные реакции денитрозилирования (распад с образованием  $\text{NO}^\bullet$ ), возможно, катализируются клеточными системами. Кроме того, к денитрозилированию  $\text{GSNO}$  имеет отношение глутатион-зависимая формальдегиддегидрогеназа (редуктаза  $\text{GSNO}$ ). При полиморфизме редуктазы  $\text{GSNO}$ , приводящем к потере функции этого фермента, регистрируются высокие уровни  $\text{GSNO}$  в БС (вне зависимости от активности  $\text{NOS}$ ) [44]. Аспекты, отражающие биохимию  $\text{RSNO}$ , отражены в ряде обзоров [31, 44, 46].

Концентрация  $\text{RSNO}$  в плазме на три-четыре порядка выше, чем концентрация свободного  $\text{NO}^\bullet$ ; распад нитрозопротеинов катализируется ионами металлов переменной валентности, среди которых чаще выступают ионы железа [3].

В 1998 г. в журнале «Lancet» B. Gaston и соавт. впервые описан дефицит эндогенных бронходилататоров при бронхиальной астме (БА). Было установлено, что среднее содержание  $\text{RSNO}$  у детей с БА было гораздо ниже, чем у детей без таковой ( $(65 \pm 45)$  и  $(502 \pm 429)$  нмоль/л соответственно). На основании этого выдвинуто предположение, что снижение концентрации  $\text{RSNO}$  может быть одним из механизмов тяжелой обструкции ДП [30].

К настоящему времени накоплены данные, подтверждающие дефицит  $RSNO$  в бронхоальвеолярной жидкости у больных БА и у пациентов с кистозным фиброзом [24, 30, 34]. Так как эти заболевания обычно связывают с интенсивной продукцией  $NO$  [24], снижение уровня  $RSNO$  отражает либо изменения в окислительном метаболизме  $NO$ , либо распад  $RSNO$  [27, 90, 92]. Нитрование тирозина с образованием  $3NT$  [24, 61, 93], регистрируемое во многих исследованиях при аллергическом воспалении, действительно иллюстрирует увеличенный окислительный метаболизм  $NO$  с образованием АФА, с одной стороны, и снижение образования  $RSNO$  — с другой. В подтверждение ферментативного распада  $RSNO$  рассматривают действие редуктазы  $GSNO$  ( $GSNOR$ ) как важного регулятора  $RSNO$  в тканях, включая эпителиоциты ДП [44, 59, 75].

Так, работы, проведенные в 2005—2009 гг. L.G. Que и соавт., показали, что мыши, имеющие делецию по  $GSNOR$ , защищены от развития гиперреактивности бронхов при текущем аллергическом воспалении на фоне высоких значений  $SNO$  [74, 75]. В этом контексте предложено терапевтическое использование ингаляций  $RSNO$  для улучшения функции легкого при БА и кистозном фиброзе, подтвержденное улучшением показателей функции внешнего дыхания при данных патологиях [80, 86].

Итак, *s*-нитрозилирование — это обратимая и незначительная модификация белка, которая является потенциально важным моментом в клеточных механизмах передачи сигнала. Поэтому существует значительный исследовательский интерес к определению уровня и диапазона нитрозации в физиологических условиях и при патологии. Остаются нерешенными вопросы, касающиеся образования, метаболизма, транспорта  $RSNO$  через клеточные мембраны, параллели между уровнями внутри- и внеклеточных  $RSNO$  и  $NO$ .

### **NO и образование активных форм азота**

Оксид азота существует в трех формах, которые могут переходить друг в друга при окислении или восстановлении: собственно радикал  $NO$ , нитрозоний-катион  $NO^+$  и нитроксил-анион  $NO^-$ ,

которые образуются соответственно в ходе окисления или восстановления оксида азота.

Превращение  $NO$  из регулятора физиологических процессов в регулятор патологических происходит в результате взаимодействия  $NO$  и супероксид аниона ( $O_2^-$ ) с образованием  $ONOO^-$  (пероксинитрит). Скорость реакции  $NO$  с  $O_2^-$  очень высока ( $3,7 \cdot 10^7$  моль $^{-1} \cdot$  с $^{-1}$ ), она ограничена только быстротой диффузии частиц друг к другу ( $6,7 \cdot 10^9$  моль $^{-1} \cdot$  с $^{-1}$ ) и приводит к образованию сильного окислителя —  $ONOO^-$  [76].  $ONOO^-$  образуется в ходе конкуренции  $NO$  и супероксиддисмутазы (СОД) за  $O_2^-$ . В физиологических условиях концентрация СОД в тканях в 100—1 000 раз выше, чем концентрация  $NO$ , а константа скорости реакции супероксиддисмутазы с  $O_2^-$  в 3 раза ниже, чем для  $NO$ . Следовательно,  $ONOO^-$  в физиологических условиях образуется мало. Если активность  $NO$  низкая, то образовавшийся  $NO$  легко нейтрализуется кислородом. В случае же массивного производства  $NO$  и  $O_2^-$  равновесие сдвигается в сторону повышенного образования  $ONOO^-$ , что сопровождается повреждением клеточного окружения [2] путем их окисления или нитрозилирования.

Баланс  $NO/ONOO^-$  связан с действующей концентрацией  $NO$ . При концентрациях порядка 10—100 нмоль, обеспечивающих процессы клеточной и межклеточной сигнализации, реальный вред клеткам нанесен быть не может, так как воздействию таких концентраций организм подвержен постоянно, к тому же высокий уровень активности СОД препятствует образованию  $ONOO^-$ . При повышении концентрации  $NO$  до 2—4 мкмоль или даже до 10 мкмоль, как это бывает в непосредственной близости от макрофагов [49], способность СОД конкурировать с  $NO$  за  $O_2^-$  резко падает, и синтез  $ONOO^-$  увеличивается. Единственным шансом для сохранения структурной целостности молекулы тирозина в окружении  $ONOO^-$  является повышение концентрации *s*-содержащих соединений (*s*-нитрозоглутатиона и (или) *s*-нитрозоцистеина), которые способны образовывать, взаимодействуя с  $ONOO^-$ , безопасные  $RSNO$ . Учитывая время полужизни  $ONOO^-$ , составляющее в фосфатном буфере при  $pH = 7,4$  и температуре 37 °С приблизительно 1 с, можно

предположить, что он успевает диффундировать от места его образования на расстояние, равное нескольким клеточным диаметрам, — вполне достаточное, чтобы вызвать повреждение.

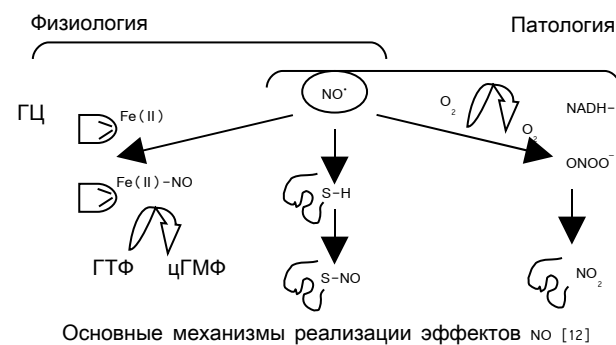
Так, в 2008 г. группой японских исследователей представлена роль пероксинитрита в процессах ремоделирования ткани бронхов [47]. Ими продемонстрировано влияние уровня пероксинитрита на продукцию фибронектина, коллагена, десмина (маркера миофибробластов) и увеличение синтеза трансформирующего фактора роста  $\beta$  за счет активности NF- $\kappa$ B ( $p < 0,01$ ).  
H. Maarsingh и соавт. в 2009 г. в исследованиях на морских свинках показали механизмы интенсификации образования пероксинитрита на фоне дефицита аргинина, iNOS при этом продуцирует в дополнение к  $\text{NO}^\bullet$  также  $\text{O}_2$ . Эти результаты подтверждают значимость истощения субстрата iNOS для формирования бронхообструкции [60].

Важно, что главный эффект  $\text{ONO}_2^-$  связан с повреждением тирозина, что приводит к деструкции не только многих ферментных и структурных систем, но и блокированию клеточной сигнализации, опосредуемой тирозинкиназой [48]. В многочисленных исследованиях представлены данные, подтверждающие, что нитрозилирование белков может вносить вклад в формирование аутоиммунной [6, 9] и бронхолегочной [24, 61, 91, 93] патологии. Образование зНТ связано с нитрованием белковых молекул по аминокислотным остаткам тирозина, и относится это соединение к токсичным продуктам метаболизма  $\text{NO}$ . Модификация тирозиновых остатков происходит при интенсификации окислительного и нитрозилирующего стрессов (накоплении активных форм кислорода и азота), поэтому накопление зНТ в ДП может быть причиной персистенции воспаления и ремоделирования ДП.

Первые работы по изучению содержания зНТ появились в 1998 г., группа исследователей из Канады и Англии опубликовала данные о повышенном его образовании у больных БА, и эти изменения были значимо ассоциированы с уровнем бронхиальной гиперреактивности и объемом форсированного выдоха за первую

секунду (ОФВ<sub>1</sub>) ( $r = 0,841$ ;  $p = 0,0001$  и  $r = 0,771$ ;  $p = 0,0004$  соответственно). Авторы пришли к заключению о вовлечении пероксинитрита и зНТ в патофизиологические процессы формирования гиперреактивности и ремоделирования бронхов [83]. Работы, проведенные совместной группой исследователей из США и Нидерландов, по изучению содержания нитритов,  $\text{RSNO}$  в БС и зНТ в бронхобиоптатах у 8 пациентов больных БА продемонстрировали высокую аккумуляцию зНТ [23]. В то же время исследования, проведенные в Швейцарии и Чехии, по изучению содержания свободного зНТ в КВВ показали отсутствие значимой разницы между здоровыми детьми и детьми с бронхолегочной патологией ( $p = 0,24$ ), что ставит под сомнение возможность использования данного показателя в качестве маркера окислительного и нитрозилирующего стрессов [15].

Все вышесказанное иллюстрирует сложность биохимии оксида азота. Значение основных сигнальных механизмов (рисунок) и их направленность определяются интенсивностью образования  $\text{NO}^\bullet$ , присутствием реагирующих соединений и клеток-мишеней.



## 2. Роль $\text{NO}$ и его метаболитов в регуляции воспаления

### $\text{NO}$ и бронхолегочный эпителий. Регуляция воспаления

Известно, что эпителиальный  $\text{NO}^\bullet$  служит дополнительным аутокринным или паракринным регулятором функций эпителия ДП: мукоцилиарного клиренса [30, 50], эпителиального транспорта ионов [40, 42], секреции слизи [4] и регуляции барьерных функций эпителия [38, 81]. Бо-

лее того, эпителиальный NO также вовлечен в регуляцию тонуса сосудов [45] и развитие воспаления, влияя на продукцию эпителиоцитами противовоспалительных медиаторов и ингибируя функциональную активность Т-лимфоцитов [25].

Предварительные исследования [12] демонстрируют, что NOS<sub>2</sub>-опосредованный синтез NO может играть важную роль в развитии и поддержании воспаления [33, 96]. Первостепенная роль экспрессии NOS<sub>2</sub> в респираторном эпителии — противоинфекционная защита организма [10, 18]. В этом отношении дефицит эпителиального NOS<sub>2</sub> у пациентов с кистозным фиброзом — главная причина повышенной частоты бактериальных или вирусных инфекций [95, 101]. Интенсивное образование NO эпителиоцитами ДП и клетками воспаления при участии NOS<sub>2</sub> является ключевым событием воспаления при астме [22, 38, 98]. Ремоделирование бронхов больных астмой [21, 55], возможно, связано с NO-опосредованными механизмами, определяющими активацию транскрипционных факторов, экспрессию генов, посттрансляционную регуляцию активности провоспалительных медиаторов. Регуляция NO генной экспрессии может быть опосредована как через цГМФ-зависимые, так и независимые механизмы. Например, транскрипционные факторы CREB или c-Fos непосредственно регулируются цГМФ-зависимыми киназами белка (PKGs) [70, 72], тогда как другие, включая Sp1, ядерный фактор активации Т-клеток (NFAT) или ядерный фактор каппа В (NF-κB), регулируются косвенно цГМФ за счет последовательных каскадных реакций [72, 84]. Наконец, NO участвует в регуляции различных факторов транскрипции по цГМФ-независимым механизмам за счет S-нитрозилирования факторов транскрипции или сигнальных белков, содержащих цистеин и вовлеченных в их активацию [43, 44]. Следовательно, изменения активности NOS при воспалении может существенно влиять на эти сигнальные механизмы. Однако активация NOS<sub>2</sub> в различных экспериментальных моделях как инициировала, так и ингибировала воспаление ДП [19, 67, 77, 88], что отражает пока еще

неполное понимание ее функции на различных стадиях воспаления.

### NO и регуляция NF-κB

Большое число работ посвящено участию NO в регуляции активности NF-κB, запускающего транскрипцию различных генов, кодирующих медиаторы воспаления [51, 79]. Эпителиоциты ДП являются пусковым моментом активации NF-κB с последующей экспрессией провоспалительных генов в ответ на попадание микроорганизмов или аллергенов в ДП [82, 73, 13]. Известно, что фосфорилирование киназы IKK (IKK) и последующая его деградация позволяет NF-κB мигрировать в ядро и регулировать генную транскрипцию [20]. Механизмы, при помощи которых NO активирует NF-κB, могут быть как цГМФ-зависимыми (с участием протеинкиназы G при опосредованном фосфорилировании IKK), так и независимыми (непосредственная стимуляция p21Ras или активация IKK α) [11, 43, 52]. Наконец, активация NF-κB возможна с участием АФА, нитрозилирующими IKK с их последующим протеолитическим расщеплением [63].

С другой стороны, в 1997 г. появились первые работы о том, что интенсивная продукция NO, опосредованная NOS<sub>2</sub>, отрицательно регулирует NF-κB по механизму обратной связи. Один из возможных механизмов, по мнению M. Spiecker и соавт., связан с NO-зависимой индукцией и перемещением IKK с последующим эффективным подавлением NF-κB-опосредованной экспрессии генов [89]. Исследования, проведенные N.L. Reynaert и соавт., подтвердили, что различные этапы NF-κB каскада восприимчивы к редокс-регуляции, определяя участие NO в ингибировании NF-κB, например, за счет S-нитрозилирования SH-групп цистеина [79]. Действительно, p50, подъединица NF-κB, содержит редокс-чувствительный цистеин, значимый для транскрипционной активации и S-нитрозилирования NF-κB, вследствие чего, как обнаружили в 2003 г. американские исследователи, транскрипция ДНК ингибируется [62]. N.L. Reynaert и соавт. показано, что IKK β подъединица содержит редокс-чувствительный остаток цистеина, представляющий мишень для S-нитрозилирования NO [78]. S.W. Park и соавт. изучали

АФА-опосредованное нитрование тирозина  $p65$ , рассматривая его как механизм, отделяющий NF- $\kappa$ B  $p65$  от  $p50$  и тем самым препятствующий его взаимодействию с ДНК [69]. К отрицательной регуляции активности NF- $\kappa$ B имеет отношение также феномен редокс-зависимой активности IKK [20, 97].

К настоящему времени получены данные, указывающие на связь активации NF- $\kappa$ B с уровнем NO и активностью различных изоформ NOS. Как стимулирующие, так и ингибирующие эффекты NO в отношении NF- $\kappa$ B могут наблюдаться в пределах одной и той же клетки. Так, продукция NO опосредованной NOS3 определяет активность NF- $\kappa$ B, в то время как последующая индукция NOS2 запускает процессы ингибирования NF- $\kappa$ B [16]. В 2006 г. группой исследователей из Бостона представлены экспериментальные данные, проведенные на мышах, свидетельствующие, что активность NOS3 регулируется NO (S-нитрозилирование подавляет активность эндотелиальной изоформы фермента, а процессы денитрозилирования, напротив, способствуют выработке NO) [26].

### NO и регуляция апоптоза

Учитывая сложность регуляции NF- $\kappa$ B с участием NO и АФА, правомочно ожидать множественных эффектов их действия. Недавние исследования указали на причастность NO к ингибированию экспрессии MMP-9, ассоциированное с редокс-зависимым подавлением активности NF- $\kappa$ B [68]. Несмотря на необходимость активации NF- $\kappa$ B в эпителиальных клетках для продукции интерлейкина-8 (ИЛ-8), L. Sparkman и V. Boggaram показано, что NO и АФА вызывали повышенную экспрессию ИЛ-8 в эпителиоцитах бронхов даже в отсутствие активации NF- $\kappa$ B. В этом случае транскрипция гена *IL-8* и стабильность мРНК были связаны с внеклеточной сигнальной регулируемой киназой (ERK) и протеинкиназой C [87]. Наконец, как обнаружено, продукция NO индуцибельной NO-синтазой влияет на синтез эпителиоцитами простагландина  $E_2$ , важного медиатора воспаления по цГМФ-зависимым механизмам [94].

Существует и другой уровень регулирования воспаления — способность NO к посттрансляционному контролю активности воспалительных медиаторов. В 2005 г. S.F. Kim и соавт. показали, что NOS2 увеличивает каталитическую активность COX2 S-нитрозилированием цистеина [54].

NO и АФА могут управлять активностью металлопротеиназ (MMP). Действительно, в 2002 г. Z. Gu и соавт. показано, что NO может непосредственно активизировать MMP-9 S-нитрозилированием Cys [35]. Однако исследования T. Okamoto и соавт. демонстрируют, что АФА, но не NO непосредственно является ответственным за активацию MMP [66]. В целом, учитывая участие MMP в регуляции клеточной пролиферации, миграции, продукции цитокинов в условиях воспаления и ремоделирования ткани [71], потенциальная роль NO и АФА значима в детерминировании эффектов MMPs.

Помимо регуляции воспаления NO может реализовывать как антиапоптотические, так и проапоптотические эффекты на клетку [14, 57]. Так, проапоптотические механизмы обусловлены повреждением ДНК АФА, активацией  $p53$ , и ингибированием митохондриального дыхания, а антиапоптотические эффекты NO проявляются при S-нитрозилировании белков, вовлеченных в передачу проапоптотических сигналов, например апоптоз-сигналируемых киназ 1 (ASK1) и c-Jun-N-терминальных киназ (JNK) или за счет S-нитрозилирования каспаз с последующей блокадой их протеолитической активности.

В ряде работ представлены данные проапоптотического действия NO на клетки путем S-нитрозилирования таких белков, как каспаза-3 [64], NF- $\kappa$ B [44], глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) [39], JNK [56, 99].

Таким образом, NO является важной сигнальной молекулой в регуляции процессов воспаления, апоптоза и тонуса бронхов. Эффекты NO в ДП зависят от количества, места и пути его образования. Вся сложность реакций, в которые вступает NO, находит полное отражение в системе патофизиологических нарушений при БА (табл. 2). Учитывая множественность эффектов метаболитов NO в регуляции воспаления в бронхах от физиоло-

гического (снижение гиперреактивности, снижение T-хелперов (Th) типа 1, микробицидность) к потенциально патологическому (увеличение мукозальной секреции, интенсификация Th2-воспаления, апоптоз), можно гипотети-

чески выстроить и различные точки приложения потенциально возможных терапевтических стратегий. Это делает научный поиск механизмов участия метаболитов NO в развитии БА перспективным и актуальным.

Таблица 2

Сравнительная характеристика образования и взаимодействий NO

Пути образования NO		С участием NO-синтаз (ферментативный)
Химические реакции превращения (неферментативный)		
При нейтральной pH	При кислой pH (воспаление)	
<p>Нитритредуктазная активность гемсодержащих белков: гемоглобин, миоглобин, цитохром с, цитохром P-450</p> <p>Например,  <math>HbO_2 + NO_2^- \rightarrow metHb + NO</math></p>	<p>Восстановление нитритов или нитратов до NO:</p> $NO_2^- + H^+ \leftrightarrow HNO_2$ $NO_2^- + HNO_2 \leftrightarrow N_2O_3 + OH^-$ $N_2O_3 \leftrightarrow NO_2 + NO$ <p>Транснитрозилирование:  <math>Cu^+ + RS-NO \leftrightarrow Cu^{2+} + NO + RS^-</math></p> <p>Ионы Cu и Fe катализируют распад нитрозиолов с образованием NO<sup>•</sup>, NO<sup>+</sup> и RSSR или RS</p>	<p>Нейрональная nNOS                      Индуцибельная iNOS                      Эндотелиальная eNOS</p> <div style="text-align: center;"> <p>Аргинин</p> <p>NOS</p> <p>Цитрулин</p> <p>NO</p> </div>
Действие NO		
Прямое	Непрямое	
<p>Взаимодействие с гемом:                      активация гуанилатциклазы, приводит к увеличению цГМФ (снижение свертываемости крови, расслабление гладкой мускулатуры);                      стимуляция цитохром с (обратимое ингибирование клеточного дыхания)</p>	<p>Окислительный стресс:                      перекисное окисление липидов;                      повреждение ДНК;                      гидроксилирование</p>	
<p>Взаимодействие с SH-группой ферментов, приводящее к перестройке белка и изменению его ферментативной активности.</p> <p>Нитрозилирование SH-группы глутаматных рецепторов постсинаптических мембран к изменению конформации рецепторного комплекса и переходу в неактивное состояние (передача нервных импульсов в нейронах головного мозга).</p> <p>Нитрозилирование цистеина каспазы 3 приводит к ее ингибированию и остановке апоптоза (регуляция запуска каскада сериновых протеаз (каспаз))</p>	<p>Нитрозилирующий стресс:                      образование нитрозаминов (зНТ);                      дезаминирование ДНК;                      ингибирование репарации ДНК;                      образование нитрозиолов</p>	
<p>Взаимодействие с SH-группой белков, участвующих в транспорте и депонировании металлов переменной валентности.</p> <p>NO вытесняет медь в СОД. Освобожденная медь может катализировать окислительные процессы в клетке (в первую очередь Фентон-подобные реакции), которые, в свою очередь, могут стать причиной некроза или апоптоза</p>		
<p>Взаимодействие с SH-группой цистеина гемоглобина с образованием S-нитрозогемоглобина.</p> <p>Hb-SNO оказывает сосудорасширяющее действие и усиливает кровоток в сосудах, являясь донором NO</p>		

Литература

1. Андреева Н.А., Шуматова Т.А., Мотавкин П.А. Нитрооксидергические нейроны органов дыхания // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2000. Т. 129. № 2. С. 222–224.
2. Ли Д.Д., Ян Р.В., Луо Х., Зу Г. Реакции пероксинитрита и нитрита с органическими молекулами и гемоглобином // Биохимия. 2005. Т. 70, № 10. С. 1423–1431.
3. Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., Владимиров Ю.А. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов // Успехи биол. химии. 2007. № 7. С. 59–292.
4. Adler K.B., Li Y. Airway epithelium and mucus: intracellular signaling pathways for gene expression and secretion // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001. V. 5. P. 397–400.
5. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochem. J. 2001. V. 357. P. 593–615.



6. **Baker P.R., Lin Y., Schopfer F.J.** Fatty acid transduction of nitric oxide signaling: multiple nitrated unsaturated fatty acid derivatives exist in human blood and urine and serve as endogenous peroxisome proliferator-activated receptor ligands // *J. Biol. Chem.* 2005. V. 280. P. 42464–42475.
7. **Ballou D.P., Zhao Y., Brandish P.E., Marletta M.A.** Revisiting the kinetics of nitric oxide (NO) binding to soluble guanylate cyclase: the simple NO-binding model is incorrect. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. P. 12097–12101.
8. **Bellamy T.C., Griffiths V., Garthwaite J.** Differential sensitivity of guanylyl cyclase and mitochondrial respiration to nitric oxide measured using clamped concentrations // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 31801–31807.
9. **Birnboim H.C., Lemay A.M., Lam D.K.** Cutting edge: MHC class II-restricted peptides containing the inflammation-associated marker 3-nitrotyrosine evade central tolerance and elicit a robust cell-mediated immune response // *J. Immunol.* 2003. V. 171. P. 528–532.
10. **Bogdan C.** Nitric oxide and the immune response // *Nat. Immunol.* 2001. V. 2. P. 907–916.
11. **Bogdan C.** Nitric oxide and the regulation of gene expression // *Trends Cell Biol.* 2001. V. 11. P. 66–75.
12. **Bove P., van der Vliet A.** Nitric oxide and reactive nitrogen species in airway epithelial signaling and inflammation // *Free Radic. Biol. Med.* 2006. V. 41, № 4. P. 515–527.
13. **Broide D.H., Lawrence T., Doherty T. et al.** Allergen-induced peribronchial fibrosis and mucus production mediated by I $\kappa$ B kinase beta-dependent genes in airway epithelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 17723–17728.
14. **Brune B.** Nitric oxide: NO apoptosis or turning it ON? // *Cell. Death. Differ.* 2003. V. 10. P. 864–869.
15. **Celio S., Troxler H., Durka S. et al.** Free 3-nitrotyrosine in exhaled breath condensates of children fails as a marker for oxidative stress in stable cystic fibrosis and asthma // *Nitric Oxide.* 2006. V. 15, № 3. P. 226–232.
16. **Connelly L., Jacobs A.T., Palacios-Callender M. et al.** Macrophage endothelial nitric-oxide synthase autoregulates cellular activation and pro-inflammatory protein expression // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 26480–26487.
17. **Cooper C.E.** Nitric oxide and cytochrome oxidase: substrate, inhibitor or effector? // *Trends Biochem. Sci.* 2002. V. 27. P. 33–39.
18. **Darling K.E., Evans T.J.** Effects of nitric oxide on *Pseudomonas aeruginosa* infection of epithelial cells from a human respiratory cell line derived from a patient with cystic fibrosis // *Infect. Immun.* 2003. V. 71. P. 2341–2349.
19. **De Sanctis G.T., MacLean J.A., Hamada K. et al.** Contribution of nitric oxide synthases 1, 2, and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma // *J. Exp. Med.* 1999. V. 189. P. 1621–1630.
20. **Delhase M., Hayakawa M., Chen Y., Karin M.** Positive and negative regulation of I $\kappa$ B kinase activity through IKK $\beta$  subunit phosphorylation // *Science* 1999. V. 284. P. 309–313.
21. **Diamond G., Legarda D., Ryan L.K.** The innate immune response of the respiratory epithelium // *Immunol. Rev.* 2000. V. 173. P. 27–38.
22. **Dinakar C.** Exhaled nitric oxide in the clinical management of asthma // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2004. V. 4. P. 454–459.
23. **Dweik R., Comhair S., Gaston B. et al.** NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response // *PNAS.* 2001. V. 98, № 5. P. 2622–2627.
24. **Dweik R.A., Comhair S.A., Gaston B.** NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. P. 2622–2627.
25. **Eriksson U., Egermann U., Bihl M.P. et al.** Human bronchial epithelium controls Th2 responses by Th1-induced, nitric oxide-mediated STAT5 dephosphorylation: implications for the pathogenesis of asthma // *J. Immunol.* 2005. V. 175. P. 2715–2720.
26. **Erwin P.A., Mitchell D.A., Sartoretto J. et al.** Subcellular targeting and differential S-nitrosylation of endothelial nitric-oxide synthase // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 151–157.
27. **Fang K., Johns R., Macdonald T. et al.** S-nitrosoglutathione breakdown prevents airway smooth muscle relaxation in the guinea pig // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000. V. 279. P. 716–721.
28. **Friebe A., Koelsing D.** Regulation of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase // *Circ. Res.* 2003. V. 93. P. 96–105.
29. **Gaston B., Reilly J., Drazen J.M. et al.** Endogenous nitrogen oxides and bronchodilator S-nitrosothiols in human airways // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 10957–10961.
30. **Gaston B., Sears S., Woods J. et al.** Bronchodilator S-nitrosothiol deficiency in asthmatic respiratory failure // *Lancet.* 1998. V. 351. P. 1317–1319.
31. **Gaston B.M., Carver J., Doctor A., Palmer L.A.** S-Nitrosylation signaling in cell biology // *Mol. Interv.* 2003. V. 3. P. 253–263.
32. **Giustarini D., Milzani A., Colombo R. et al.** Nitric oxide and S-nitrosothiols in human blood // *Clinica Chimica Acta.* 2003. V. 330, № 1–2. P. 85–98.
33. **Gookin J.L., Rhoads J.M., Argenzio R.A.** Inducible nitric oxide synthase mediates early epithelial repair of porcine ileum // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2002. V. 283. P. 157–168.
34. **Grasemann H., Gaston B., Fang K. et al.** Decreased levels of nitrosothiols in the lower airways of patients with cystic fibrosis and normal pulmonary function // *J. Pediatr.* 1999. V. 135. P. 770–772.
35. **Gu Z., Kaul M., Yan B. et al.** S-nitrosylation of matrix metalloproteinases: signaling pathway to neuronal cell death // *Science.* 2002. V. 297. P. 1186–1190.
36. **Guo F.H., Comhair S.A., Zheng S. et al.** Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis // *J. Immunol.* 2000. V. 164. P. 5970–5980.
37. **Hamad A.M., Clayton A., Islam B., Knox A.J.** Guanylyl cyclases, nitric oxide, natriuretic peptides, and airway smooth muscle function // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2003. V. 285. P. 973–983.
38. **Han X., Fink M.P., Uchiyama T. et al.** Increased iNOS activity is essential for pulmonary epithelial tight junction dysfunction in endotoxemic mice // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004. V. 286. P. 259–267.
39. **Hara M.R., Agrawal N., Kim S.F. et al.** S-Nitrosylated GAPDH initiates apoptotic cell death by nuclear translocation following Siah1 binding // *Nat. Cell Biol.* 2005. V. 7. P. 665–674.
40. **Hardiman K.M., McNicholas-Bevenssee C.M., Fortenberry J. et al.** Regulation of amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> transport by basal nitric oxide // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004. V. 30. P. 720–728.
41. **He B., Weber G.F.** Phosphorylation of NF- $\kappa$ B proteins by cyclic GMP-dependent kinase. A noncanonical pathway to NF- $\kappa$ B activation // *Eur. J. Biochem.* 2003. V. 270. P. 2174–2185.
42. **Helms M.N., Yu L., Malik B.** Role of SGK1 in nitric oxide inhibition of ENaC in Na<sup>+</sup>-transporting epithelia // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2005. V. 289. P. 717–726.
43. **Hemish J., Nakaya N., Mittal V., Enikolopov G.** Nitric

- oxide activates diverse signaling pathways to regulate gene expression // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 42321–42329.
44. **Hess D.T., Matsumoto A., Kim S.O. et al.** Protein S-nitrosylation: purview and parameters // *Nat. Rev., Mol. Cell Biol.* 2005. V. 6. P. 150–166.
  45. **Hjoberg J., Shore S., Kobzik L. et al.** Expression of nitric oxide synthase-2 in the lungs decreases airway resistance and responsiveness // *J. Appl. Physiol.* 2004. V. 97. P. 249–259.
  46. **Hogg N.** The biochemistry and physiology of S-nitrosothiols // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2002. V. 42. P. 585–600.
  47. **Ichikawa T., Sugiura H., Koarai A. et al.** Peroxynitrite augments fibroblast mediated tissue remodeling via myofibroblast differentiation // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008. V. 295. № 5. P. 800–808.
  48. **Ischiropoulos H.** Biological selectivity and functional aspects of protein tyrosine nitration // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V. 305. P. 776–783.
  49. **Ischiropoulos H., Zhu L., Beckman J.** Peroxynitrite formation from macrophage derived nitric oxide // *Arch. Biochem. Biophys.* 1992. V. 298. P. 446–451.
  50. **Jain B., Rubinstein I., Robbins R.A. et al.** Modulation of airway epithelial cell ciliary beat frequency by nitric oxide // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. V. 191. P. 83–88.
  51. **Janssen-Heininger Y.M., Poynter M.E., Baeuerle P.A.** Recent advances towards understanding redox mechanisms in the activation of nuclear factor kappaB // *Free Radic. Biol. Med.* 2000. V. 28. P. 1317–1327.
  52. **Kalra D., Baumgarten G., Dibbs Z. et al.** Nitric oxide provokes tumor necrosis factor-alpha expression in adult feline myocardium through a cGMP-dependent pathway // *Circulation.* 2000. V. 102. P. 1302–1307.
  53. **Kilani M.M., Mohammed K.A., Nasreen N.** RSV causes HIF-1 alpha stabilization via NO release in primary bronchial epithelial cells // *Inflammation.* 2004. V. 28. P. 245–251.
  54. **Kim S.F., Huri D.A., Snyder S.H.** Inducible nitric oxide synthase binds, S-nitrosylates, and activates cyclooxygenase-2 // *Science.* 2005. V. 310. P. 1966–1970.
  55. **Knight D.A., Holgate S.T.** The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease // *Respirology.* 2003. V. 8. P. 432–446.
  56. **Kuwano K.** Epithelial Cell Apoptosis and Lung Remodeling // *Cell. Mol. Immunol.* 2007. V. 4. № 6. P. 419–429.
  57. **Li C.Q., Wogan G.N.** Nitric oxide as a modulator of apoptosis // *Cancer Lett.* 2005. V. 226. P. 1–15.
  58. **Li D., Shirakami G., Zhan X., Johns R.A.** Regulation of ciliary beat frequency by the nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate signaling pathway in rat airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000. V. 23. P. 175–181.
  59. **Liu L., Hausladen A., Zeng M. et al.** A metabolic enzyme for S-nitrosothiol conserved from bacteria to humans // *Nature.* 2001. V. 410. P. 490–494.
  60. **Maarsingh H., Bossenga B.E., Bos I.S. et al.** L-Arginine deficiency causes airway hyperresponsiveness after the late asthmatic reaction // *Eur. Respir. J.* 2009. in press.
  61. **MacPherson J.C., Comhair S.A., Erzurum S.C. et al.** Eosinophils are a major source of nitric oxide-derived oxidants in severe asthma: characterization of pathways available to eosinophils for generating reactive nitrogen species // *J. Immunol.* 2001. V. 166. P. 5763–5772.
  62. **Marshall H.E., Stamler J.S.** Nitrosative stress-induced apoptosis through inhibition of NF-kappa b // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 34223–34228.
  63. **Matata B.M., Galinanes M.** Peroxynitrite is an essential component of cytokines production mechanism in human monocytes through modulation of nuclear factor-kappa B DNA binding activity // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 2330–2335.
  64. **Mitchell D.A., Marletta M.A.** Thioredoxin catalyzes the S-nitrosylation of the caspase-3 active site cysteine // *Nat. Chem. Biol.* 2005. V. 1. P. 154–158.
  65. **Moncada S., Erusalimsky J.D.** Does nitric oxide modulate mitochondrial energy generation and apoptosis? // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. V. 3. P. 214–220.
  66. **Okamoto T., Akuta T., Tamura F. et al.** Molecular mechanism for activation and regulation of matrix metalloproteinases during bacterial infections and respiratory inflammation // *Biol. Chem.* 2004. V. 385. P. 997–1006.
  67. **Okamoto T., Gohil K., Finkelstein E.I. et al.** Multiple contributing roles for NOS2 in LPS-induced acute airway inflammation in mice // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004. V. 286. P. 198–209.
  68. **Okamoto T., Valacchi G., Gohil K. et al.** S-Nitrosothiols inhibit cytokine-mediated induction of matrix metalloproteinase-9 in airway epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002. V. 27. P. 463–473.
  69. **Park S.W., Huq M.D., Hu X., Wei L.N.** Tyrosine nitration on p65: a novel mechanism to rapidly inactivate nuclear factor-kappaB // *Mol. Cell. Proteomics* 2005. V. 4. P. 300–309.
  70. **Park S.W., Sung M.W., Heo D.S.** Nitric oxide upregulates the cyclooxygenase-2 expression through the cAMP-response element in its promoter in several cancer cell lines // *Oncogene.* 2005. V. 24. P. 6689–6698.
  71. **Parks W.C., Wilson C.L., Lopez-Boado Y.S.** Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2004. V. 4. P. 617–629.
  72. **Pilz R.B., Casteel D.E.** Regulation of gene expression by cyclic GMP // *Circ. Res.* 2003. V. 93. P. 1034–1046.
  73. **Poynter M.E., Cloots R., van Woerkom T. et al.** NF-kappa B activation in airways modulates allergic inflammation but not hyperresponsiveness // *J. Immunol.* 2004. V. 273. P. 7003–7009.
  74. **Que L.G., Liu L., Yan Y. et al.** Protection from experimental asthma by an endogenous bronchodilator // *Science.* 2005. V. 308. P. 1618–1621.
  75. **Que L.G., Yang Z., Stamler J.S.** S-Nitrosoglutathione Reductase — an important regulator in human asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009 (in press).
  76. **Radi R.** Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 4003–4008.
  77. **Razavi H.M., Wang le F., Weicker S. et al.** Pulmonary neutrophil infiltration in murine sepsis: role of inducible nitric oxide synthase // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. V. 170. P. 227–233.
  78. **Reynaert N.L., Ckless K., Korn S.H. et al.** Nitric oxide represses inhibitory kappaB kinase through S-nitrosylation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 8945–8950.
  79. **Reynaert N.L., Ckless K., Wouters E.F.** Nitric oxide and redox signaling in allergic airway inflammation // *Antioxid. Redox. Signal.* 2005. V. 7. P. 129–143.
  80. **Richardson G., Benjamin N.** Potential therapeutic uses for S-nitrosothiols // *Clin. Sci. Lond.* 2002. V. 102. P. 99–105.
  81. **Rose F., Guthmann B., Tenenbaum T. et al.** Apical, but not basolateral, endotoxin preincubation protects alveolar epithelial cells against hydrogen peroxide-induced loss of barrier function: the role of nitric oxide synthesis // *J. Immunol.* 2002. V. 169. P. 1474–1481.
  82. **Sadikot R.T., Zeng H., Joo M.** Targeted immunomodulation of

- the NF- $\kappa$ B pathway in airway epithelium impacts host defense against *Pseudomonas aeruginosa* // J. Immunol. 2006. V. 176. P. 4923–4930.
83. **Saleh D., Ernst P., Lim S. et al.** Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid // FASEB J. 1998. V. 12. P. 929–937.
  84. **Sellak H., Yang X., Cao X.** Sp1 transcription factor as a molecular target for nitric oxide and cyclic nucleotide Mediated suppression of cGMP-dependent protein kinase- $\alpha$  expression in vascular smooth muscle cells // Circ. Res. 2002. V. 90. P. 405–412.
  85. **Silkoff P.E., McClean P., Caramori M. et al.** A significant proportion of exhaled nitric oxide arises in large airways in normal subjects // Respir. Physiol. 1998. V. 113, № 1. P. 33–38.
  86. **Snyder A., McPherson M., Hunt J. et al.** Acute effects of aerosolized S-nitrosoglutathione in cystic fibrosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 165. P. 22–926.
  87. **Sparkman L., Boggaram V.** Nitric oxide increases IL-8 gene transcription and mRNA stability to enhance IL-8 gene expression in lung epithelial cells // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2004. V. 287. P. 764–773.
  88. **Speyer C.L., Neff T.A., Warner R.L. et al.** Regulatory effects of iNOS on acute lung inflammatory responses in mice // Am. J. Pathol. 2003. V. 163. P. 2319–2328.
  89. **Spiecker M., Peng H.B., Liao J.K.** Inhibition of endothelial vascular cell adhesion molecule-1 expression by nitric oxide involves the induction and nuclear translocation of I $\kappa$ B $\alpha$  // J. Biol. Chem. 1997. V. 272. P. 30969–30974.
  90. **Trujillo M., Alvarez M.N., Peluffo G. et al.** Xanthine oxidase-mediated decomposition of S-nitrosothiols // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. P. 7828–7834.
  91. **van der Vliet A., Eiserich J.P., Shigenaga M.K., Cross C.E.** Reactive nitrogen species and tyrosine nitration in the respiratory tract: epiphenomena or a pathobiologic mechanism of disease? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 160. P. 1–9.
  92. **van der Vliet A., Hoen P.A., Wong P.S. et al.** Formation of S-nitrosothiols via direct nucleophilic nitrosation of thiols by peroxynitrite with elimination of hydrogen peroxide // J. Biol. Chem. 1998. V. 273. P. 30255–30262.
  93. **Van Der Vliet A., Nguyen M.N., Shigenaga M.K. et al.** Myeloperoxidase and protein oxidation in cystic fibrosis // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2000. V. 279. P. 537–546.
  94. **Watkins D.N., Garlepp M.J., Thompson P.J.** Regulation of the inducible cyclo-oxygenase pathway in human cultured airway epithelial (A549) cells by nitric oxide // Br. J. Pharmacol. 1997. V. 121. P. 1482–1488.
  95. **Xu W., Zheng S., Dweik R.A., Erzurum S.C.** The role of epithelial NO in airway viral infection // Free Radic. Biol. Med. 2006. V. 41, № 1. P. 19–28.
  96. **Yamasaki K., Edington H.D., McClosky C. et al.** Reversal of impaired wound repair in iNOS-deficient mice by topical adenoviral-mediated iNOS gene transfer // J. Clin. Invest. 1998. V. 101. P. 967–971.
  97. **Zandi E. Karin M.** Bridging the gap: composition, regulation, and physiological function of the I $\kappa$ B kinase complex // Mol. Cell. Biol. 1999. V. 19. P. 4547–4551.
  98. **Zeidler M.R., Kleerup E.C., Tashkin D.P.** Exhaled nitric oxide in the assessment of asthma // Curr. Opin. Pulm. Med. 2004. V. 10. P. 31–36.
  99. **Zhang X., Moilanen E., Lahti A. et al.** Regulation of eosinophil apoptosis by nitric oxide: Role of c-Jun-N-terminal kinase and signal transducer and activator of transcription 5 // J. Allergy. Clin. Immunol. 2003. V. 112. P. 93–101.
  100. **Zhang Y., Hogg N.** S-Nitrosothiols: cellular formation and transport // Free Radic. Biol. Med. 2005. V. 38. P. 831–838.
  101. **Zheng S., De B.P., Choudhary S.** Impaired innate host defense causes susceptibility to respiratory virus infections in cystic fibrosis // Immunity. 2003. V. 18. P. 619–630.

Поступила в редакцию 15.05.2009 г.  
Утверждена к печати 17.06.2009 г.

#### Сведения об авторах

**О.В. Козина** – канд. мед. наук, врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ (г. Петропавловск-Камчатский).

**Л.М. Огородова** – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Козина Ольга Владимировна**, тел.: 8 (415-2) 42-17-22, 8-962-280-6562, [ovkozina2006@rambler.ru](mailto:ovkozina2006@rambler.ru)