

53. *Rashe K.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome // *The Europ. Resp. J.* - 1995. - Vol. 8, Suppl. 19. - P. 211.
54. *Kajba S.* Nocturnal oxyhemoglobin desaturation and cardiac arrhythmias in COPD patients with chronic respiratory failure // *The Europ. Resp. J.* - 1995. - Vol. 8, Suppl. 19. - P. 210.
55. *Александров О.В., Колодкина О.Ф., Алексина П.М. и соавт.* О роли ночного апноэ в патогенезе легочно-сердечной недостаточности у больных хроническим обструктивным бронхитом // *Клинич. мед.* - 1991. - N 1. - С. 79-81.
56. *Smoller J.W., Pollack M.H., Otto M.W., Rosenbaum J.F., Kradin R.L.* Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease // *Am. J. Respir. Dis. Crit. Care Med.* - 1996. - Vol.154. - P.6-17.
57. *Fletcher E.C., DeBehnke R.D., Lovoi M.S., Gorin A.B.* Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* - 1985. - Vol. 103. - P. 190-195.
58. *Wittig R.* Clinical evaluation of excessive daytime sleepiness. // *L.D. Victor. Clinical pulmonary medicine.* - Boston: Little, Brown, 1992. - P.439-460.
59. *Cohen R.* Obstructive sleep apnea: oral appliance therapy and severity of condition // *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Radiol. Endol.* - 1998. - Vol.85. - P.388-397.
60. *Krol R.C., Knuth S.L., Bartlett D. Jr.* Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1984. - Vol.129. - P.247-250.
61. *Martin R.J., Sanders M.H., Gray B.A., Penneck B.E.* Acute and long-term ventilatory effects of hyperoxia in the adult sleep apnea syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1982. - Vol. 125. - P.175-180.
62. *Task Force on Daytime Sleepiness, Association of Sleep Disorders Centers, Carscaddon MA, Chairman.* Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness // *Sleep.* - 1986. - № 9. - P. 519-524.
63. *Victor L.D.* Obstructive sleep apnea in primary care. Dearborn, Mich.: Oakwood hospital, 1997.
64. *Каллистов Д.Ю., Романов А.И.* Инструментальная диагностика расстройств сна: показания и вопросы стандартизации // *Кремлевская медицина "Клинический вестник"*, 1998. - Доп.номер. - С.17-22.
65. *Butkov N.* Atlas of clinical polysomnography. Copyright 1996, Synapse Media Inc., Medford, OR.
66. *American Sleep Disorders Association.* Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures // *Sleep.* - 1997. - Vol. 20. - P. 406-422.
67. *AARC - APT Clinical Practice Guideline: Polysomnography* // *Respir. Care.* - 1995. - Vol. 40, N12. - P. 1336-1343.
68. *Fry J.M., DiPhillipo M.A., Curran K., Goldberg R., Baran A.S.* Full polysomnography in the home // *Sleep.* - 1998. - Vol.21. - P.635-642.

УДК 616.2+546.17

Т.В. Звягина, Т.В. Аникеева, Т.М. Белоконь КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА В ПУЛЬМОНОЛОГИИ

Донецкий государственный медицинский университет

Система оксида азота (NO) у человека обладает широким спектром биорегуляторного действия [21, 40, 44]. Сейчас трудно назвать функцию организма, в регуляции которой NO не принимал бы участия [10]. Он является уникальным медиатором межклеточного взаимодействия, участвующим в поддержке гомеостатических параметров организма в формировании базального тонуса сосудов, улучшения реологических свойств крови путем регуляции процессов агрегации ее форменных элементов, стабилизации проницаемости сосудистой стенки, обладает свободнорадикальными свойствами [2, 7, 38, 44]. Благодаря малым размерам и отсутствию заряда NO легко преодолевает клеточные мембраны органов и тканей организма [9].

NO является одним из важнейших медиаторов дыхательной системы [4, 8, 11, 41] и активно изучается в последние годы при легочных заболеваниях [5, 13, 39]. Расслабление бронхов может реализовываться через накопление NO. Данные, позволяющие рассматривать NO в качестве медиатора, препятствующего бронхоконстрикции, получены в экспериментах на моделях изолированных трахеи и бронхов [43]. Нормальная концентрация NO в бронхах составляет ~7 (от 3 до 11) ppb (part per billion — молекул на 1 млрд молекул воды), а содержание NO в полости носа и носоглотке достигает 1000 ppb [6]. NO участвует в обеспечении синхронного движения ресничек в верхних дыхательных путях [53].

У здоровых людей в образовании эндогенного NO преимущественно участвуют верхние дыхательные пути. При этом в полости носа образуется более 90 % NO, а 50–70 % газа аутоингибируется и попадает в легкие. У курильщиков синтез эндогенного NO в верхних дыхательных путях снижен. Как продукция, так и аутоингибирование NO значительно страдают у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких. Вырабатываемый конститутивно верхними отделами дыхательных путей NO необходим для поддержания воздухопроводности кондукторного отдела легких [12].

Угнетение синтеза NO при курении подтверждает роль холинергической системы в регуляции обмена NO. Активность оксидазотной синтазы (NOS) снижается даже после одной сигареты [18]. Уменьшение интенсивности продукции NO может быть одним из механизмов развития бронхоконстрикции у злостных курильщиков. По всей видимости, сни-

жение активности NOS сопряжено с активацией никотином холинергической системы [16].

В респираторном тракте представлены все три типа NOS. NO продуцируют конститутивная NOS (cNOS) эндотелия легочных сосудов, нейронов неадренергической нехолинергической ингибирующей нервной системы, эпителиальных клеток, а также индуцибельная NOS (iNOS) эпителии дыхательных путей, воспалительных и иммунокомпетентных клеток (макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток), эндотелия, миоцитов [7, 19].

Высокие концентрации NO в клетках бронхолегочной системы, образующиеся под воздействием цитокинов или эндотоксинов, могут подавлять активность cNOS и угнетать активность растворимой гуанилатциклазы, что сопровождается уменьшением продукции циклического гуанозинмонофосфата и увеличением содержания внутриклеточного кальция, а в конечном счете ведет к спазму дыхательных путей [45]. NO, произведенный в физиологических количествах cNOS, направлен на поддержание определенного тканевого равновесия в синтезе и преобразовании NO, в то время как NO, являющийся продуктом iNOS, усиливает воспалительные изменения в дыхательных путях [24].

Источником NO в выдыхаемом воздухе в основном являются эпителиальные клетки дыхательных путей, в которых помимо cNOS при воспалении экспрессируется iNOS, иногда на порядок увеличивающая продукцию NO. Индукторами повышенного синтеза NO являются цитокины, эндотоксины и липополисахариды микроорганизмов, участвующие в формировании воспаления, а содержание метаболитов NO в выдыхаемом воздухе может отражать степень активности патологического процесса [4]. NO регулирует тонус и структуру легочных сосудов, участвует в бронходилатации, цилиарном транспорте, в иммунной защите [47].

Повышение уровня NO в выдыхаемом воздухе зависит от наличия воспалительных изменений в бронхах, которые влияют на активность NOS [12]. Это подтверждается данными о том, что при заболеваниях, сопровождающихся воспалением дыхательных путей (острая респираторная вирусная инфекция, хронический бронхит с бронхоэктазами, легочный туберкулез) содержание NO в выдыхаемом воздухе значительно возрастает [20, 27, 37, 39, 52]. Внелегочные причины могут также влиять на уровень NO в выдыхаемом воздухе [36, 42, 48], поскольку в этих случаях изменяется активность цитокинов и со-

© ЗВЯГИНА Т.В., АНИКЕЕВА Т.В., БЕЛОКОНЬ Т.М., 2002

ответственно активность NOS. Вместе с тем, как считают Х.М. Марков [9], P.C.A. Kam et al. [35], S. Moncada и A. Higgs [44], у детей, страдающих бронхиальной астмой, синтез NO в бронхолегочной системе снижен, а дефицит данного газа способствует повышению тонуса гладких мышц бронхов.

В настоящее время NO признан важным маркером воспаления при бронхиальной астме. Уже проведено довольно большое число исследований, в которых показано, что у больных бронхиальной астмой в выдыхаемом воздухе выявляется значительное повышение содержания NO по сравнению с показателями у здоровых людей [15, 20, 28, 33, 36, 46]. Вместе с тем, имеются и противоположные данные: при бронхиальной астме и хроническом бронхите синтез NO снижен, что связывают со слабой активностью NOS в этой группе больных [43]. Более того, с низкой продукцией NO связывают развитие бронхоспазма.

Эпителиальные клетки бронхов являются основными источниками повышенного содержания NO при бронхиальной астме. Дополнительные доказательства этому появились после исследования биоптатов дыхательных путей у такой категории больных, обнаружившие увеличение активности iNOS [30]. При обострении заболевания имеется параллельное увеличение количества выдыхаемого NO, активности iNOS, а также высокотоксичного пероксинитрита, являющегося промежуточным продуктом метаболизма NO [34]. Уровень NO в выдыхаемом воздухе при бронхиальной астме контролируется ингибиторами NOS. Так, у больных, не получавших ингаляционные глюкокортикоидные гормоны, показатели NO составили ~280 частей на миллиард, а на фоне ингаляционной кортикостероидной терапии они практически не отличаются от аналогичных у здоровых людей (~100 частей на миллиард) [12].

Содержание метаболитов NO в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) у больных бронхиальной астмой характеризуется повышением показателей, что наиболее отчетливо проявляется в период обострения патологического процесса при тяжелой форме заболевания. Обращает внимание тот факт, что у детей с тяжелым течением бронхиальной астмы без предшествующей глюкокортикоидной терапии уровень нитритов/нитратов в КВВВ достоверно выше, чем при их использовании, что объясняется торможением кортикостероидами транскрипции ядерного фактора NFκB — основного стимулятора iNOS [4]. Перерыв терапии ингаляционными глюкокортикоидными гормонами при тяжелом течении бронхиальной астмы в периоде клинической ремиссии влечет за собой повышение содержания метаболитов NO в КВВВ.

Клоны Т-лимфоцитов, изолированные из бронхоальвеолярной жидкости (БАЖ), синтезируют избыточные количества цитокинов (g-интерферона, интерлейкина-4), являющихся стимуляторами iNOS, а значит и NO [49]. Во время обострения бронхиальной астмы и хронического бронхита наблюдается повышение уровня NO в БАЖ [5]. Возрастные содержания метаболитов NO авторы связывают с экспрессией iNOS в ответ на воздействие активных форм кислорода и/или эндотоксинов микроорганизмов. При этом активация NFκB вызывает наиболее интенсивную реакцию iNOS с максимальным содержанием газа [23]. К периоду ремиссии бронхиальной астмы и хронического бронхита секреция NO (и соответственно содержание нитритов/нитратов) в БАЖ снижается. Концентрация метаболитов NO у больных бронхиальной астмой остается достоверно повышенной, что объясняется экспрессией iNOS в клетках, резидентных воспаления в этот период болезни.

Кислород играет ключевую роль в энергообеспечении клеток и синтезе аденозинтрифосфорной кислоты в ходе окислительного фосфорилирования. В связи с этим дефицит кислорода (гипоксия) является важным фактором нарушения функционирования и повреждения клеток и органов. Важную роль в гибели клеток под действием гипоксии играет NO [8]. Помимо нарушения NO-обусловленной эндотелийзависимой релаксации легочных сосудов хроническая гипоксия может приводить к неадекватному вазоконстрикторному ответу на различные стимулы. Причиной этого является наличие рецепторов к таким сосудосуживающим субстанциям, как серотонин и эндотелин в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Следовательно, их активация сопровождается одновременным снижением продукции эндотелиоцитами NO [11]. К

настоящему времени остается неясным, является ли нарушение образования NO легочным эндотелием первичным или вторичным в результате развития заболеваний с легочной гипертензией. Но так или иначе прогрессирование последней находится под влиянием местного действия NO.

В условиях гипоксии цепочка, ведущая к образованию NO, нитритов и нитратов, замыкается в цикл NO. Эта возможность реализуется благодаря способности нитритов восстанавливаться в NO при участии гемосодержащих белков. При нормальной или повышенной обеспеченности организма кислородом ионы нитрита, образующиеся из NO, при взаимодействии с оксигемоглобином приводят к появлению супероксидных анионрадикалов, которые интенсифицируют процесс образования нитритов и нитратов [14].

В нормальных условиях NO-синтазная активность в легких обнаруживается в эндотелии крупных и средних сосудов. Гипоксия стимулирует синтез iNOS в гладкомышечных клетках мелких сосудов, где в норме iNOS не определяется. При гипоксии содержание эндотелиальной NOS (eNOS) в легочных сосудах снижается, возникает дефицит эндотелиального NO, что приводит к вазоконстрикции и развитию легочной гипертензии, и одновременно — гиперпродукции NO в гладкой мышце, вызывая повреждение сосудов.

Одним из механизмов легочной гипертензии считается нарушение продукции эндотелием релаксирующих факторов, к которым относится именно NO. В катализе последнего, как известно, принимает участие NOS. Изменения уровня eNOS в эндотелии сосудов легких вызывают нарушения в системе «L-аргинин — NO», сопровождающиеся развитием легочной гипертензии. N. Mason et al. [32] изучали распределение в сосудах легких eNOS, а материалом для иммуноцитохимического исследования с применением антител к eNOS служили легкие от больных первичной и вторичной легочной гипертензией. При данной патологии обнаружены типичные изменения в виде плексогенной легочной артериопатии, заключающейся в расширении артерий, артериолярной мускуляризации и формировании плексиформных поражений. Последние проявляются в дезорганизации мелких сосудистых каналов, ответвляющихся от мелких артерий. Обнаружена высокая активность eNOS в эндотелии плексиформных поражений в случаях как первичной, так и вторичной гипертензии. Выявленные особенности в региональном распределении фермента открывают новые перспективы в понимании патогенеза и подходах к лечению легочной гипертензии.

Во время сна у здоровых людей происходит существенное понижение давления в легочной артерии [25]. При этом сердечный выброс и общее периферическое сосудистое сопротивление обычно не изменяются [26]. Нарушения дыхания во время сна включают в себя синдромы обструктивного апноэ/гипноэ и повышенного сопротивления верхних дыхательных путей [17]. У пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ недостаточная вазодилатация в ответ на усиление синтеза NO и повышенная склонность к вазоконстрикции наблюдается не только во время сна, но и во время бодрствования [3].

При помощи плетизмографии измерялся кровоток в артериях верхних конечностей после введения ацетилхолина, являющегося стимулятором синтеза эндогенного NO, и на фоне инфузии нитропруссиды натрия — донатора экзогенного NO [31]. Оказалось, что у пациентов с синдромом обструктивного апноэ/гипноэ после введения ацетилхолина количественные скоростные показатели кровотока парадоксально уменьшились. На фоне нитропруссиды натрия пиковый кровоток у больных с артериальной гипертензией был в среднем на 35 % меньше, чем на фоне нормального давления. Вазопрессорную реакцию инициировала острая гипоксия за счет симпатической активации. Больные с обструктивными нарушениями дыхания во время сна обследованы с помощью метода «дорсальной вены руки in vitro». При оценке показателей зарегистрированы ненормальные реакции на введение брадикинина (стимулятора синтеза NO), проявляющиеся недостаточной вазодилатацией [51].

Согласно современным представлениям, важное значение в патогенезе болезней легких придается нарушению процессов свободнорадикального окисления. Одними из факторов, инициирующих перекисное окисление липидов, являются

ся активные формы кислорода, продуцируемые в процессе фагоцитоза полиморфноядерными лейкоцитами. Чрезмерная и недостаточная продукция фагоцитами метаболитов кислорода относится к причинам развития и неблагоприятного течения заболеваний системы дыхания [1]. В очаге легочного воспаления накапливается продукт частичного восстановления кислорода супероксиданион, количество которого достигает 0,01–0,1 ммоль. NO и супероксиданион подвергаются быстрому радикал-радикальному взаимодействию с образованием медиатора окислительного клеточного повреждения пероксинитрита. Последний вызывает повреждение белков, липидов клеточных мембран и сосудистого эндотелия, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии. Сам NO, избыточно накапливаясь в клетке, может вызывать повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты и обладать провоспалительным эффектом [11].

Избыточное накопление NO в результате активации iNOS при воспалении приводит к увеличению сильнейших оксидантов — пероксинитритного аниона и пероксинитритной кислоты, вызывающей образование гидроксильного радикала [22, 50]. Накопление токсичных свободных радикалов вызывает реакцию перекисления липидных клеточных мембран, расширение и углубление имеющегося воспаления дыхательных путей за счет увеличения сосудистой проницаемости, появление воспалительного отека. При активации процессов свободнорадикального окисления NO принимает участие в образовании свободных радикалов, способных вызвать токсическое повреждение дыхательных путей и усилить воспаление [29].

Таким образом, NO играет важную роль в регуляции функций легких и в патофизиологии заболеваний системы дыхания. Огромный интерес к NO связан также с возможностью целенаправленного индивидуального использования в комплексном лечении больных ингаляцией данного газа, назначения его донаторов (нитратов, неорганических нитросоединений, сиднонинов), стимуляторов синтеза (высокоселективного β_1 -адреноблокатора небиволола, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, L-аргинина, интерферонов, препаратов магния, M-холиноблокаторов, динитрозильных комплексов железа) и ингибиторов (глюкокортикоидных гормонов, иммунодепрессантов цитотоксического действия) в качестве терапевтического агента. Во многих случаях это даст возможность устранять легочную вазоконстрикцию и создавать бронхолитический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдраманова Л.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом // Тер. арх. — 2001. — Т. 73, № 3. — С. 45–48.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестн. Росс. АМН. — 2000. — № 4. — С. 3–5.
3. Воронин И.М., Белов А.М. Патофизиология кардиоваскулярных расстройств при обструктивных нарушениях дыхания во время сна // Клини. мед. — 2000. — Т. 78, № 12. — С. 9–14.
4. Динамика биохимических маркеров воспаления в оценке эффективности базисной фармакотерапии при бронхиальной астме / Невзорова В.А., Просякова Е.В., Гельцер Б.И. и др. // Тер. арх. — 2001. — Т. 73, № 3. — С. 24–27.
5. Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Лукьянова П.Л., Гельцер Б.И. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов // Клини. мед. — 2000. — Т. 78, № 3. — С. 36–39.
6. Лев Н.С. Патогенетическая роль оксида азота при бронхиальной астме // Росс. вестн. перинатол. педиатр. — 2000. — № 4. — С. 48–51.
7. Майданник В.Г., Малоч А.В. Физиологічна роль оксиду азоту в дитячому організмі // Педіатр. акушер. гінекол. — 1998. — № 6. — С. 51–57.
8. Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В., Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Вестн. Росс. АМН. — 2000. — № 4. — С. 44–48.
9. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин—оксид азота // Пат. физ. экспер. терапия. — 2000. — № 1. — С. 34–39.
10. Кашинов С.И., Звягинцева М.А., Кошарская И.Л. Монооксид азота в механизмах устойчивости сердечно-сосудистых функций при эмоциональном стрессе // Вестн. Росс. АМН. — 2000. — № 4. — С. 21–25.
11. Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Оксид азота и геморегуляция легких // Пульмонология. — 1997. — № 2. — С. 80–85.
12. Невзорова В.А., Зура М.В., Гельцер Б.И. Роль оксида азота в регуляции легочных функций // Тер. арх. — 1997. — Т. 69, № 3. — С. 68–73.
13. Ремизова М.И. Роль оксида азота в норме и при патологии // Вестн. службы крови России. — 2000. — № 2. — С. 53–57.
14. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков // Вопр. мед. химии. — 1994. — Т. 40, № 6. — С. 31–35.
15. Харитонов С.А., Барнс П.Дж., Чучалин А.Г. Выдыхаемый оксид азота: новый тест в оценке функции легких // Пульмонология. — 1997. — № 3. — С. 7–13.

16. Шимановский Н.Л., Гуревич К.С. Роль оксида азота в механизмах действия лекарственных веществ // Международный мед. журн. — 2000. — Т. 66, № 1. — С. 104–107.
17. Guillemainault C., Stoohs R., Clerk A. et al. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome // Chest. — 1993. — Vol.104. — P.781–787.
18. Kharitonov S.A., Robbins R.A., Yates D. et al. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.152, N2. — P.609–612.
19. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the lung // Respir. Physiol. — 1995. — Vol.101, N2. — P.109–120.
20. Alving K., Weitzberg E., Lundberg J.M. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics // Eur. Respir. J. — 1993. — Vol.6. — P.1368–1370.
21. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.1199–1206.
22. Beckmann J.S., Beckmann T.W., Chen J. et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelium injury from nitric oxide and superoxide // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol.87. — P.1620–1624.
23. Barnes P.J., Adcock I. M., Brown C. R. Oxidative stress inducer NF- κ B DNA-binding and inducible NOS messenger-RNA in human epithelial cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1994. — Vol.199, N3. — P.1518–1524.
24. Barnes P.J. NO or no NO in asthma? // Thorax. — 1996. — Vol.51. — P.218–220.
25. Bristow J.D., Honoor A.G., Pickering T.G., Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects // Cardiovasc. Res. — 1999. — Vol.3. — P.476–485.
26. Circadian profile of systemic hemodynamics / Veerman D.P., Imholz B. P., Wieing K.H. et al. // Hypertension. — 1995. — Vol.26. — P.55–59.
27. Kharitonov S.A., Wells A.U., O'Connor B.J. et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.151, N6. — P.1889–1893.
28. Massaro A.F., Gaston B., Kita D. et al. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.152, N2. — P.800–803.
29. Freeman B. Free radical chemistry of nitric oxide: Looking at the dark side. // Chest. — 1994. — Vol.105. — P.79S–84S.
30. Hamia Q., Springall D.R., Riverosmoreno V. Induction of nitric oxide synthase in asthma // Lancet. — 1993. — Vol.342. — P.1510–1513.
31. Hedner J., Carlson J., Rangemark C. Reduced endothelium dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea // J. Sleep Res. — 1994. — Suppl.1. — P101.
32. High expression of endothelial nitric oxide synthase in pleuriform lesions of pulmonary hypertension / Mason N., Springall D., Burke M. et al. // J. Pathol. — 1998. — Vol.185, N3. — P.313–318.
33. Increased exhaled nitric oxide in chronic bronchitis: Comparison with asthma and COPD / Delen F.M., Sippel J.M., Osborne M.L. et al. // Chest. — 2000. — Vol.117, N3. — P.695–701.
34. Saleh P., Ernst P., Lim S. et al. Increased formation of potent oxidant peroxynitrite in airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid // FASEB J. — 1998. — Vol.9, N10. — P.929–937.
35. Kam P.C.A., Govender C. Nitric oxide: basic science and clinical applications // Anaesthesia. — 1994. — Vol.49. — P.515–521.
36. Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.133–135.
37. Kharitonov S.A., O'Connor B.J., Evans D.J., Barnes P.J. Allergen-induced late asthmatic reactions are associated with elevation of exhaled nitric oxide // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.151, N6. — P.1894–1899.
38. Kubes P. Nitric oxide: A modulator of cell-cell interactions in the microcirculation // Molecul. Biol. Intelligen. Unit.—University of Calgary, 1996. — 173p.
39. Lazarus S.C. Just say NO: nitric oxide and its role in allergic disease // Asthma Immunol.: 56th Ann. Meeting. — 2000. — N1058.
40. Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messengers // Ann. Int. Med. — 1994. — Vol.120. — P.227–237.
41. Lundberg J.O., Weitzberg E., Lundberg J.M., Alving K. Nitric oxide in exhaled air // Eur. Resp. J. — 1996. — Vol.1. — P.2671–2680.
42. Matsumoto A., Ogura K., Hirata Y. Increased nitric oxide in exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis // Ann. Int. Med. — 1995. — Vol.123. — P.110–113.
43. Ward J.K., Belvisi M.G., Fox A.J. et al. Modulation of cholinergic neural bronchoconstriction by endogenous nitric oxide vasoactive intestinal peptide in human airways in vitro // J. Clin. Invest. — 1995. — Vol.93, N2. — P.736–742.
44. Moncada S., Higgs A. Mechanisms of disease: the L-arginine — nitric oxide pathway // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol.329. — P.2002–2012.
45. Nijkamp F.P., Folkerts G. Nitric oxide and bronchial reactivity // Clin. Exp. Allergy.—1994. — Vol.24, N10. — P.905–914.
46. Person M.G., Zellerstrom O., Argenius V. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers // Lancet. — 1994. — Vol.343. — P.146–147.
47. Singh S., Evans T.W. Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction? // Eur. Respir. J. — 1997. — Vol.10. — P.699–707.
48. Stewart T.E., Valenza F., Ribeiro S.P. Increased nitric oxide in the exhaled gas as early marker of lung inflammation in a model of sepsis // Am. J. Resp. Crit. Care Med. — 1995. — Vol.151. — P.713–718.
49. Csernok E., Wang G., Tastsis E. et al. Th1 pattern predominance in Wegener's granulomatosis // Arthr. Rheum. — 1996. — Vol.39, Suppl. — P.S127.
50. Thomson L., Trujillo M., Telleri R. Kinetics of cytochrome c (2+) oxidation by peroxynitrite: Implication for superoxide measurements in nitric oxide-producing biological systems // Arch. Biochem. Biophys. — 1995. — Vol.319. — P.491–497.
51. Duchna H. W., Moreno H., Robinson A. et al. Vascular responsiveness to bradykinin and nitroglycerin in patients with obstructive sleep apnea syndrome // J. Sleep Res. — 1997. — Vol.26. — P.464–470.
52. Wang C.H., Lin C.Y., Lin H.C., Yu C.T. Increased exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages. // Eur. Resp. J. — 1998. — Vol.1. — P.809–815.
53. Yang B., Schlosser R.J., McCaffrey T.V. Signal transduction pathways in modulation of ciliary beat frequency by methacholine // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 1997. — Vol.106. — P.230–236.