

# ОБЗОРЫ

УДК 616.24-008.811.6-036.12:612.223.12]616-08

DOI: 10.12737/article\_5c89ab4f8523c5.66345570

## РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

О.Ю.Кытикова, Т.А.Гвозденко, М.В.Антонюк, Т.П.Новгородцева

*Владивостокский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, 690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

### РЕЗЮМЕ

Уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) является одним из воспалительных биомаркеров, которые в последнее время привлекают внимание исследователей. В течение последнего десятилетия было опубликовано много данных об использовании FeNO для мониторинга, идентификации и лечения воспаления дыхательных путей, особенно при бронхиальной астме. Однако роль FeNO у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) по-прежнему не ясна и нуждается в уточнении. Кроме того, литература, определяющая роль FeNO у больных ХОБЛ минимальна. Улучшение мониторинга и профилактики обострений у пациентов с ХОБЛ может улучшить качество их жизни и потенциальную выживаемость. Настоящая статья посвящена изучению роли оксида азота в патофизиологии и лечении ХОБЛ, а также обобщению имеющихся результатов исследований. Показана необходимость дополнительных крупномасштабных исследований для расширения клинического применения измерений уровня FeNO при диагностике и лечении данного заболевания. Описана способность медицинского озона модулировать высвобождение эндотелиоцитами оксида азота. Кроме того, обоснована необходимость изучения режимов дозирования и длительности курсового применения озонотерапии при ХОБЛ.

*Ключевые слова:* оксид азота, хроническая обструктивная болезнь легких, озонотерапия.

### SUMMARY

## THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O.Yu.Kytikova, T.A.Gvozenko, M.V.Antonyuk, T.P.Novgorodtseva

*Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology of Respiration – Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation*

Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is one of the inflammatory biomarkers that have recently attracted the attention of researchers. During the last decade there have been published many articles on FeNO for monitoring, identifying and treatment of airway inflammation, especially in asthma. However, the role of FeNO in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is still unclear and needs to be defined. Moreover, literature defining the role of FeNO in patients with COPD is minimal. Improved monitoring and prevention of exacerbations in patients with COPD may improve quality of life and potential survival. The present article is dedicated to studying the role of nitric oxide in pathophysiology and treatment of COPD and also to summarize findings from different studies. The need for additional large-scale studies to expand the clinical application of measurements of the level of FeNO in the diagnosis and treatment of this disease has been shown. The ability of medical ozone to modulate

**the release of nitric oxide by endotheliocytes is described. Moreover, the necessity of studying the dosing regimens and the duration of the course of ozone therapy in COPD has been substantiated.**

*Key words: nitric oxide, chronic obstructive pulmonary disease, ozone therapy.*

Оксид азота (NO) до недавнего времени был известен преимущественно как токсичный и потенциально канцерогенный атмосферный газ, однако возрастающее в последние годы количество исследований в области патофизиологии, биохимии и иммунологии убедительно показало, что NO синтезируется в живых организмах и является важнейшим, универсальным биологическим медиатором, участвующим в развитии и реализации физиологических и патофизиологических процессов [6]. Оксид азота выполняет функцию вазодилататора, бронходилататора, нейротрансмиттера, ингибитора агрегации и адгезии тромбоцитов, регулятора пролиферации и миграции гладкомышечных клеток [1]. Подтверждена способность NO оказывать влияние на течение прооксидантных, антиоксидантных и иммунных процессов. Нарушение продукции NO сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции, играющей важную роль в патогенезе атеросклероза, сахарного диабета, артериальной гипертензии, инфаркта миокарда и ряда других, социально-значимых заболеваний. Оксид азота является ключевым звеном в регуляции функций легких [18]. Подтверждена роль стабильных метаболитов NO в патогенезе бронхиальной обструкции и прогрессировании хронического, системного воспаления при хронической бронхолегочной патологии, в частности, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [21]. Широкий спектр биорегуляторного действия NO делает перспективным изучение данного маркера не только при оценке состояния пациентов с ХОБЛ, но и его использовании в качестве мишени для разработки терапевтических программ [11].

Оксид азота представляет собой бесцветный мономерный парамагнитный газ без запаха, растворимый в воде и жирах, имеющий низкую температуру плавления и кипения. По структуре молекула NO является липофильной и высокорекреационноспособной (свободный радикал), легко образующей ковалентные связи благодаря наличию неспаренного электрона и вступающей в реакции с кислородом, его радикалами и соединениями металлов с переменной валентностью. Взаимодействие NO с супероксид анионом ( $O_2^-$ ) приводит к образованию чрезвычайно активного радикала – пероксинитритного аниона ( $ONOO^-$ ) и пероксинитритной кислоты ( $ONOOH$ ); с оксигемоглобином – к образованию метгемоглобина; с аминокислотами – S-нитрозозистеина и 3-нитротирозина; с тиолами – S-нитрозотиолов и S-нитрозоглутатиона. Все продукты метаболизма оксида азота, за исключением пероксинитрита, выполняют функцию депо для NO. Эндогенный NO непрерывно синтезируется ферментативным путем в организме из аминокислоты L-аргинина под влиянием группы NO-синтаз (NOS), представляющих

собой семейство цитохром P-450-подобных гемопро-теинов. NO-синтаза имеет три известные в настоящее время изоформы: эндотелиальную (eNOS), нейрональную (nNOS) и макрофагальную или индуцибельную (iNOS или NOS-2). Эндотелиальную и нейрональную изоформы ввиду общих свойств называют конститутивной синтазой (cNOS), которая поддерживает физиологический уровень NO, не превышающий нескольких микромолей. Образование NO происходит в дискретном режиме и только при повышении концентрации кальция в NO-синтезирующей клетке. Индуцибельная NOS синтезируется в макрофагах, нейтрофилах, эндотелиальных, эпителиальных, гладкомышечных и тучных клетках через несколько часов после индукции бактериальными эндотоксинами, эндогенными и экзогенными прооксидантами или провоспалительными цитокинами. Индуцибельная NOS вырабатывает NO в непрерывном режиме, в течение длительного времени и в значительно больших количествах, чем в случае синтеза оксида азота под влиянием конститутивной синтазы. Подобная необходимость возникает в случае обеспечения противомикробной защиты.

В бронхолегочной системе синтезируются все изоформы синтазы оксида азота: eNOS – в эндотелии сосудов бронхов и эпителиальных клетках, nNOS – в холинергических и нехолинергических/неадренергических нервах бронхов, эпителиальных клетках; iNOS или NOS-2 – практически во всех клетках при условии индуцирующего влияния цитокинов, эндотоксинов и прооксидантов. Таким образом, в легких оксид азота образуется в эндотелии артерий и вен, нейронах неадренергической нехолинергической ингибирующей нервной системы, эпителиоцитах, макрофагах, нейтрофилах и других клетках [19]. Продуктируемый индуцибельной NOS оксид азота наряду с защитным эффектом (расслабление гладких мышц бронхов, ослабление гиперчувствительности дыхательных путей), может оказывать цитотоксическое или цитостатическое действие на клетку при определенных условиях. Воспалительный процесс сопровождается чрезмерным накоплением продуктов метаболизма NO, являющихся сильнейшими прооксидантами, усугубляющими имеющееся воспаление дыхательных путей [1]. Высокие концентрации метаболитов оксида азота подавляют активность cNOS и растворимой гуанилатциклазы, что сопровождается увеличением содержания внутриклеточного кальция и приводит к развитию гиперреактивности дыхательных путей. Подобная полифункциональность NO до настоящего времени недостаточно ясна и может быть обусловлена вариабельностью образования физиологически активных метаболитов в цикле оксида азота, обладающих различным биологическим действием. Детализация механизма действия NO заслуживает дальнейшего исследования в силу практического значения для медицины в целом и пульмонологии в частности.

Данные о результатах измерения уровня фракции NO в выдыхаемом воздухе (FeNO) у больных ХОБЛ разнятся, однако по данным большинства литератур-

ных источников, изменение уровня FeNO может быть тесно взаимосвязано с патофизиологией данного заболевания [26] и указывать на степень выраженности окислительного стресса при ХОБЛ [21]. Измерение уровня FeNO стандартизовано для клинического применения, высокоинформативны варианты методик его определения по параметрам CaNO (концентрация NO в альвеолах), SawNO (концентрация NO в верхних дыхательных путях), DawNO (скорость диффузии NO), JawNO (поток NO из верхних дыхательных путей); FeNO50 (значение FeNO при скорости выдоха 50 мл/с) [24]. Однако измерение уровня FeNO является преимущественно диагностическим инструментом для мониторинга и идентификации воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме (БА), так как при данной патологии повышенная индукция iNOS сопровождается гиперпродукцией NO и образованием пероксинитрита, инверсирующего бронхолитический эффект NO в токсический [23]. По данным S.K.Shrestha et al. [33] уровни FeNO повышаются у больных с БА, но не различаются между группами больных с ХОБЛ и группами здоровых лиц. Большинство пациентов с ХОБЛ не обладают высокими уровнями FeNO, однако, по данным ряда исследований, уровень FeNO повышается у некурящих пациентов и стабильным течением заболевания, либо в фазе его обострения [10]. Уровень FeNO также повышается у бывших курильщиков с ХОБЛ в стабильной фазе заболевания ( $p=0,0001$ ) [32]. В исследовании F.J.Chen et al. [23] показано, что высокий уровень FeNO у пациентов с ХОБЛ может свидетельствовать о наличии перекрестного синдрома ХОБЛ-БА и служить его диагностическим маркером (overlap syndrome). В работе G.B.Fedoseev et al. [25] у части больных ХОБЛ отмечен низкий уровень FeNO, свидетельствующий о выраженном местном воспалении. Низкие значения FeNO отмечены также у курящих больных ХОБЛ, что может быть связано с наличием в табачном дыме высоких концентраций активных форм кислорода и непосредственным токсическим поражением NO-продуцируемых клеток [32].

Стоит отметить, что в большинстве доступных для литературного анализа исследований представлены результаты оценки содержания NO в выдыхаемом воздухе у больных ХОБЛ, которые отражают функциональные изменения только на местном уровне [7]. Однако, для детализации патогенетических механизмов прогрессирования данного заболевания необходим анализ индикаторов нитрозивного стресса в крови пациентов с ХОБЛ, отражающих не только местный, но и системный уровень воспаления в различные стадии и фазы заболевания, а также оценка альвеолярной фракции при измерении NO, как маркера воспаления в дистальных отделах легких, что в настоящее время является малоизученной проблемой [29].

В работе Z.Lázár et al. [28] установлено, что концентрация NO в альвеолах (CaNO), отражающая выраженность альвеолярной дисфункции, повышается как при стабильной ХОБЛ ( $p<0,01$ ), так и у пациентов с обострением ( $p<0,05$ ), однако между данными фазами за-

болевания не было обнаружено статистически значимой разницы ( $p>0,05$ ). Поток NO из тканей верхних дыхательных путей (JawNO) увеличивается при обострении ХОБЛ ( $p<0,01$ ), снижаясь в процессе проводимой терапии ( $p=0,01$ ) [28]. Результаты исследования З.О.Дзускаевой и соавт. [3] показали повышение уровня нитритов на фоне снижения суммарного количества нитритов и нитратов сыворотки крови у больных ХОБЛ в период обострения, что свидетельствует о нарушении функциональной активности сосудистого эндотелия и снижения его способности к синтезу NO. По данным M.T.Río Ramírez et al. [31] определение уровня FeNO при обострении ХОБЛ не дает преимуществ перед оценкой уровня эозинофилии крови. В работе Z. Lázár et al. [28] установлено, что параметр CaNO коррелирует с процентным содержанием эозинофилов крови у всех пациентов, страдающих ХОБЛ ( $p=0,02$ ).

Значение изменений уровня FeNO у больных ХОБЛ нуждается в уточнении, поскольку между повышением уровня NO и степенью тяжести патологического процесса в ряде исследований не установлено достоверной корреляции [27]. В то же время, при анализе показателей метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ выявлено повышение уровня нитратов и нитритов, а также суммарного значения данных метаболитов (маркер эндогенного синтеза NO), прямо пропорциональное стадии течения заболевания, что является признаком усиления процессов свободно-радикального окисления [10]. В работе P.J.Barnes et al. [21] установлено увеличение содержания стабильных метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха у больных ХОБЛ, независимо от степени тяжести заболевания. В исследовании Т.А.Перцевой и соавт. [15] продемонстрировано, что у некурящих больных с ХОБЛ, независимо от стадии и фазы заболевания, концентрация NO в выдыхаемом воздухе повышается. В то же время, при обострении I-II стадий ХОБЛ она выше, чем в фазе ремиссии патологического процесса, но при обострении заболевания III-IV стадий концентрация NO в выдыхаемом воздухе снижается, что указывает на развитие эндотелиальной дисфункции с увеличением степени тяжести патологического процесса [15]. В работе С.К.Соодаевой с соавт. [17] показано увеличение концентрации NO в сыворотке крови больных ХОБЛ II-III стадий в фазу стабильного течения. Результаты исследования И.Н.Симоновой и соавт. [16] продемонстрировали снижение концентрации NO в крови больных с начальными стадиями ХОБЛ. В исследовании А.В.Ефремова и соавт. [4] установлено снижение концентрации NO в сыворотке крови больных ХОБЛ независимо от стадии заболевания, при этом степень выраженности данного снижения увеличивалась на III-IV стадиях.

Несмотря на противоречивые данные о концентрации метаболитов NO в выдыхаемом воздухе у больных ХОБЛ, четко показана важность изменений их уровня при данном заболевании, возможность использования FeNO для диагностики перекрестного синдрома

ХОБЛ-БА и оценки эффективности проводимого лечения [20]. Таким образом, оксид азота играет важную функцию в патофизиологии ХОБЛ [30], что делает актуальным изучение перспектив его использования в качестве терапевтической мишени для целенаправленного воздействия на степень выраженности воспалительной реакции при данном заболевании.

В последнее десятилетие для решения данной задачи внимание научно-исследовательских коллективов стала привлекать озонотерапия – высокоэффективная медицинская технология, основу которой составляет применение медицинского озона в лечебно-профилактических целях [8]. Наряду с иммуномодулирующим, метаболизм-модифицирующим, дезинтоксикационным, противовоспалительным, вируцидным, фунгицидным, бактерицидным и анальгезирующим действием медицинского озона описано его противогипоксическое, вазодилатирующее и бронходилатирующее действие, реализуемое за счет выделения эндотелиоцитами оксида азота в результате активации синтеза индуцибельной NO-синтазы [22]. Продемонстрировано, что озонотерапия обладает корригирующим воздействием на состояние сосудистого эндотелия у больных атеросклерозом [13], больных с метаболическим синдромом [2], раком молочной железы [14]. Учитывая способность озонотерапии модулировать высвобождение эндотелиоцитами оксида азота, она находит активное применение в пульмонологии, в частности, в комплексном лечении ХОБЛ [5]. Методы использования озона в лечении ХОБЛ достаточно вариативны: внутривенные инфузии озонированного физиологического раствора (ОФР); ректальные инсуффляции озонкислородной смеси (ОКС); большая аутогемотерапия с озонкислородной смесью (БАГТ); малая аутогемотерапия с озонкислородной смесью (МАГТ); ингаляции с озонированным маслом, увлажненной ОКС, дистиллированной водой; акупунктурная терапия ОКС [9].

Для лечения ХОБЛ рекомендовано ежедневное введение ОФР, 3-4 процедуры, при положительной динамике – 3-5 процедур через день, затем 1 раз в 2-3 дня, курсом 7-12 процедур. Ингаляции с озонированной дистиллированной водой проводятся 1-2 раза в день, ежедневно, в течение 10-15 дней [12]. Технология восстановительного лечения больных ХОБЛ легкой степени тяжести предусматривает проведение 8 процедур внутривенного введения ОФР, через день [9]. При ХОБЛ средней степени тяжести в фазе обострения применяют внутривенные инфузии 200,0 мл ОФР с концентрацией озона 1-3 мг/л. Курс лечения включает 6-8 процедур, 2-3 раза в неделю. При комплексном лечении ХОБЛ в фазе ремиссии также проводятся внутривенные инфузии ОФР, 1-2 раза в неделю, 5-7 процедур [9].

Таким образом, озонотерапия успешно применяется в комплексном лечении ХОБЛ, однако необходимо детальное изучение режимов дозирования и длительности курсового применения озонотерапии при

данном заболевании, так как оксид азота наряду с защитным эффектом (расслабление гладких мышц бронхов, ослабление гиперчувствительности дыхательных путей) может оказывать цитотоксическое или цитостатическое действие на клетку при определенных условиях, в частности, при превышении прооксидантной нагрузки (доза медицинского озона) антиоксидантных резервов больного.

### Заключение

Современные данные о результатах измерения уровня генерации NO в выдыхаемом воздухе у больных ХОБЛ довольно противоречивы, однако изменение уровня FeNO взаимосвязано с патофизиологией данного заболевания. Для детализации патогенетических механизмов прогрессирования ХОБЛ необходим анализ индикаторов нитрозивного стресса в крови пациентов, отражающих не только местный, но и системный уровень воспаления в различные стадии и фазы заболевания, а также оценка выраженности альвеолярной дисфункции – маркера воспаления в дистальных отделах легких, что в настоящее время является малоизученной проблемой. Необходимы дополнительные крупномасштабные перспективные исследования для расширения клинического применения измерений FeNO при диагностике и лечении ХОБЛ.

Важность оксида азота в патофизиологии ХОБЛ делает актуальным изучение перспектив воздействия на него в качестве терапевтической мишени для снижения степени выраженности воспалительной реакции за счет вазодилатирующего и бронходилатирующего эффектов, реализуемых путем выделения эндотелиоцитами оксида азота.

Медицинский озон, наряду с иммуномодулирующим, метаболизм-модифицирующим, дезинтоксикационным, противовоспалительным, вируцидным, фунгицидным, бактерицидным и анальгезирующим действием обладает противогипоксическим, вазодилатирующим и бронходилатирующим эффектами, реализуемыми за счет выделения эндотелиоцитами оксида азота в результате активации синтеза индуцибельной NO-синтазы. Несмотря на то, что озонотерапия находит активное применение в пульмонологии, в частности, в комплексном лечении ХОБЛ, необходимо изучение режимов дозирования и длительности курсового применения озонотерапии при данном заболевании, так как оксид азота наряду с защитным эффектом может оказывать цитотоксическое или цитостатическое действие на клетку при определенных условиях.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2015. 360 с.
2. Грибкова И.А., Масленников О.В. Метаболический синдром и озонотерапия // Revista Ozonoterapia. 2009. №1 (3 Suppl.). С.99–101. URL: <http://docplayer.ru/37581750-Federacion-internacional-de-oxigeno-ozonoterapia-fioot-international-confederacy-of-oxygen-ozonotherapy-fioot.html>

3. Дзускаева З.О., Еналдиева Р.В., Амбалова С.А., Антониади И.В., Айдарова В.А. Особенности синтеза оксида азота у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких // Кубанский научный медицинский вестник. 2015. №3. С.27–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2015-3-27-31>
4. Ефремов А.В., Тулеутаева Р.Е., Сафронов И.Д. Уровень метаболитов оксида азота и жирорастворимых витаминов-антиоксидантов в крови у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на разных стадиях заболевания // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2015. №3. С.279–280.
5. Иванов Е.М., Кытикова О.Ю., Новгородцев А.Д. Озонотерапия в гериатрии. Владивосток: ДВГУ, 2006. 256 с.
6. Кузнецова В.Л., Соловьева А.Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современные проблемы науки и образования. 2015. №4. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>
7. Кубышева Н.И., Постникова Л.Б., Соодаева С.К., Новиков В.В., Шумилова С.В., Касатова Е.С., Елисеева Т.И., Игнатов С.К., Ли Т.В., Батыршин И.З. Значение растворимых молекул клеточной адгезии, метаболитов оксида азота, эндотелина-1 и их ассоциаций как маркеров прогрессирования воспаления при ХОБЛ // Современные технологии в медицине. 2017. Т.9. №2. С.105–117.
8. Кытикова О.Ю., Новгородцев А.Д., Гвозденко Т.А. Патофизиологические мишени озонотерапии в геронтологии и гериатрии. Владивосток, 2016. 206 с.
9. Кытикова О.Ю., Минеева Е.Е., Новгородцев А.Д. Озонотерапия при заболеваниях органов дыхания. Посobie для врачей. Владивосток, 2015. 29 с.
10. Лаврушина О.С., Горбунов В.В., Лукьянов С.А. Значение нитритов и нитратов конденсата выдыхаемого воздуха у больных с сочетанной патологией: ишемической болезнью сердца и хронической обструктивной болезнью легких // Забайкальский медицинский вестник. 2015. №4. С.8–11.
11. Мартусевич А.К., Разумовский А.В. Генераторы оксида азота для медицинского применения: современное состояние вопроса // Вятский медицинский вестник. 2017. №1. С.43–47.
12. Масленников О.В., Контрощикова К.Н., Грибова И.А. Руководство по озонотерапии. Н. Новгород: Вектор-ТиС, 2008. 326 с.
13. Окрут И.Е., Контрощикова К.Н., Шакурова Д.А. Озонотерапия и продукция эндотелиальных маркеров NO и VEGF при атеросклерозе // Медицинский альманах. 2013. №3(27). С.136–137.
14. Окрут И.Е., Шакурова Д.А., Веселова Т.А. Изменение концентрации оксида азота и активности свободнорадикального окисления в крови больных раком молочной железы // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2013. №5-1. С.118–121.
15. Перцева Т.А., Гашинова Е.Ю., Ефимова Н.А. Клиническое изменение концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) // Проблемы экологии та медицины. 2010. Т.4, №3-4. С.33–38.
16. Симонова И.Н., Ходосова К.К., Бобровник Е.А. Содержание оксида азота в крови больных хронической обструктивной болезнью легких // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №2(56). С.120–121.
17. Соодаева С.К., Климанов И.А., Ли Т.В., Миронина О.П., Федин А.И., Постникова Л.Б., Кубышева Н.И. Изменение метаболизма оксида азота при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической ишемией головного мозга // Пульмонология. 2012. №1. С.31–34. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-31-34>
18. Чернеховская Н.Е., Поваляев А.В. Роль оксида азота в патологии органов дыхания // Эндоскопия. 2012. №3. С.28–36.
19. Aminuddin F., Hackett T.L., Stefanowicz D., Saferali A., Paré P.D., Gulsvik A., Bakke P., Cho M.H., Litonjua A., Lomas D.A., Anderson W.H., Beaty T.H., Silverman E.K., Sandford A.J. Nitric oxide synthase polymorphisms, gene expression and lung function in chronic obstructive pulmonary disease // BMC Pulm. Med. 2013. Vol.13. P. 64. doi: 10.1186/1471-2466-13-64
20. Ansari K., Chatkin J.M., Ferreira I.M., Gutierrez C.A., Zamel N., Chapman K.R. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to pulmonary function // Eur. Respir. J. 2001. Vol.17, №5. P.934–938.
21. Barnes P.J., Dweik R.A., Gelb A.F., Gibson P.G., George S.C., Grasemann H., Pavord I.D., Ratjen F., Silkoff P.E., Taylor D.R., Zamel N. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review // Chest. 2010. Vol.138, №3. P.682–692. doi: 10.1378/chest.09-2090
22. Bocci V., Zanardi I., Michaeli D., Travagli V. Mechanisms of action and chemical-biological interactions between ozone and body compartments: a critical appraisal of the different administration routes // Curr. Drug. Ther. 2009. Vol.4, №3. P.159–173.
23. Chen F.J., Huang X.Y., Liu Y.L., Lin G.P., Xie C.M. Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma-COPD overlap syndrome, asthma, and COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2016. Vol.11. P. 2385–2390.
24. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C., Irvin C.G., Leigh M.W., Lundberg J.O., Olin A.C., Plummer A.L., Taylor D.R. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. Vol.184, №5. P.602–615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST
25. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Timchik V.G., Negruksa K.V., Razumovskaya T.S. Nitrogen Oxide Content in the Expired Air of Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, as Related to Disease Progression // J. Lung Pulm. Respir. Res. 2015. Vol.2, №1. P.17–22. doi: 10.15406/jlpr.2015.02.00030
26. Hirano T, Matsunaga K, Sugiura H., Minakata Y., Koarai A., Akamatsu K., Ichikawa T., Furukawa K., Ichinose M. Relationship between alveolar nitric oxide concentration in exhaled air and small airway function in COPD // J. Breath Res. 2013. Vol.7, №4. P.046002. doi:

10.1088/1752-7155/7/4/046002

27. Huang S.Y., Chou P.C., Wang T.Y., Lo Y.L., Joa W.C., Chen L.F., Sheng T.F., Chung K.F., Wang C.H., Kuo H.P. Exercise-induced changes in exhaled no differentiates asthma with or without fixed airway obstruction from COPD with dynamic hyperinflation // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol.95, №15. P.e3400. doi: 10.1097/MD.0000000000003400

28. Lázár Z., Kelemen A., Gálffy G., Losonczy G., Horváth I., Bikov A. Central and peripheral airway nitric oxide in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease // *J. Breath Res.* 2018. Vol.12, №3. P.036017. doi: 10.1088/1752-7163/aac10a

29. Lehtimäki L., Kankaanranta H., Saarelainen S., Annila I., Aine T., Nieminen R., Moilanen E. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol.35, №1. P.72–78. doi: 10.1183/09031936.00177508

30. Rawy A.M., Mansour A.I. Fraction of exhaled nitric oxide measurement as a biomarker in asthma and COPD compared with local and systemic inflammatory markers // *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2015. Vol.64, №1. P.13–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2014.09.004>

31. Río Ramírez M.T., Juretschke Moragues M.A., Fernández González R., Álvarez Rodríguez V., Aznar Andrés E., Zabaleta Camino J.P., Romero Pareja R., Esteban de la Torre A. Value of Exhaled Nitric Oxide (FeNO) And Eosinophilia During the Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Requiring Hospital Admission // *COPD*. 2018. P.1–8. doi: 10.1080/15412555.2018.1482532

32. Santini G, Mores N, Shohreh R., Valente S., Dabrowska M., Trové A., Zini G., Cattani P, Fuso L., Mautone A., Mondino C., Pagliari G., Sala A., Folco G., Aiello M., Pisi R., Chetta A., Losi M., Clini E., Ciabattini G., Montuschi P. Exhaled and non-exhaled non-invasive markers for assessment of respiratory inflammation in patients with stable COPD and healthy smokers // *J. Breath Res.* 2016. Vol.10, №1. P.017102. doi: 10.1088/1752-7155/10/1/017102

33. Shrestha S.K, Shrestha S., Sharma L., Pant S., Neopane A. Comparison of fractional exhaled nitric oxide levels in chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and healthy subjects of Nepal // *J. Breath Res.* 2017. Vol.11, №4. P.047101. doi: 10.1088/1752-7163/aa7e63

## REFERENCES

1. Granik V.G., Grigoriev N.B. Nitric oxide (NO). A new way to search for drugs. Moscow: Vuzovskaya kniga; 2015 (in Russian).

2. Gribkova I.A., Maslennikov O.V. Metabolic syndrome and ozone therapy. *Revista Ozonoterapia* 2009; 1(3 Suppl.):99–101 (in Russian). Available at: <http://docplayer.ru/37581750-Federacion-internacional-de-oxigeno-ozonoterapia-foot-international-confederacy-of-oxygen-o-ozonotherapy-foot.html>

3. Dzuskaeva Z.O., Yenaldieva R.V., Ambalova S.A., Antoniadi I.V., Aydarova V.A. Features of the synthesis of nitric oxide in patients with bronchial asthma and chronic

obstructive pulmonary disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2015; (3):27–31 (in Russian). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2015-3-27-31>

4. Efremov A.V., Tuleutaeva R.Ye., Safronov I.D. Level nitric oxide metabolites and fat-soluble antioxidant vitamin in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease at different disease stages. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta* 2015; 3:279–280 (in Russian).

5. Ivanov E.M., Kytikova O.Yu., Novgorodtsev A.D. Ozone therapy in geriatrics. Vladivostok: DVGU; 2006 (in Russian).

6. Kuznetsova V.L., Soloveva A.G. Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Modern problems of science and education* 2015; 4. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037> (in Russian).

7. Kubysheva N.I., Postnikova L.B., Soodaeva S.K., Novikov V.V., Shumilova S.V., Kasatova E.S., Eliseeva T.I., Ignatov S.K., Li T.V., Batyrshin I.Z. The Significance of Soluble Molecules of Cellular Adhesion, Nitric Oxide Metabolites, and Endothelin-1 and their Associations as Markers of Progression of Inflammation in COPD. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(2):105–117 (in Russian).

8. Kytikova O.Yu. Novgorodtsev A.D., Gvozdenko T.A. Pathophysiological targets of ozone therapy in gerontology and geriatrics. Vladivostok; 2016 (in Russian).

9. Kytikova O.Yu., Mineeva E.E., Novgorodtsev A.D. Ozone therapy for respiratory diseases. Vladivostok; 2015 (in Russian).

10. Lavrushina O.S., Gorbunov V.V., Lukyanov S.A. Value of the nitrites and nitrates in exhaled breath condensate in patients with combined pathology of coronary artery disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik* 2015; 4:8–11 (in Russian).

11. Martusevich A.K., Razumovsky A.V. Generators of nitric oxide for medicine: modern state-of-art. *Iyatskiy meditsinskiy vestnik* 2017; 1:43–47 (in Russian).

12. Maslennikov O.V., Kontorshhikova K.N., Gribkova I.A. Guide to ozone therapy. N. Novgorod: Vektor-TiS; 2008 (in Russian).

13. Okrut I.E., Kontorshhikova K.N., Shakerova D.A. Ozone therapy and the production of endothelium markers NO and VEGF in case of atherosclerosis. *Meditsinskiy almanakh* 2013; 3:136–137 (in Russian).

14. Okrut I.E., Shakerova D.A., Veselova T.A. The change of nitric oxide concentration and free-radical oxidation activity in the blood of breast cancer patients. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta imeni N.I. Lobachevskogo* 2013; 5-1:118–121 (in Russian).

15. Pertseva T.A., Hashynova E.Yu., Efimova N.A. Clinical significance of nitric oxide concentration changes in expiratory air of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Problemi ekologii ta meditsini (Ukr.)* 2010; 4:3-4:33–38 (in Russian).

16. Simonova I.N., Hodosova K.K., Bobrovnik E.A. The Content of nitric oxide in the blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zdorov'e. Meditsin-*

*skaya ekologiya. Nauka* 2014; 2:120–121 (in Russian).

17. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Li T.V., Mironova O.P., Fedin A.I., Postnikova L.B., Kubysheva N.I. Changes in nitric oxide metabolism in co-morbidity of chronic obstructive pulmonary disease and chronic cerebral ischemia. *Russian Pulmonology* 2012; (1):31–34 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-31-34>

18. Chernekhovskaya N.E., Povalyaev A.V. The Role of nitric oxide in the pathology of the respiratory system. *Endoskopiya* 2012; 3:28–36 (in Russian).

19. Aminuddin F., Hackett T.L., Stefanowicz D., Saferali A., Paré P.D., Gulsvik A., Bakke P., Cho M.H., Litonjua A., Lomas D.A., Anderson W.H., Beaty T.H., Silverman E.K., Sandford A.J. Nitric oxide synthase polymorphisms, gene expression and lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13:64.

20. Ansarin K., Chatkin J.M., Ferreira I.M., Gutierrez C.A., Zamel N., Chapman K.R. Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease: relationship to pulmonary function. *Eur. Respir. J.* 2001; 17(5):934–938.

21. Barnes P.J., Dweik R.A., Gelb A.F., Gibson P.G., George S.C., Grasemann H., Pavord I.D., Ratjen F., Silkoff P.E., Taylor D.R., Zamel N. Exhaled nitric oxide in pulmonary diseases: a comprehensive review. *Chest* 2010; 138(3):682–692. doi: 10.1378/chest.09-2090

22. Bocci V., Zanardi I., Michaeli D., Travagli V. Mechanisms of action and chemical–biological interactions between ozone and body compartments: a critical appraisal of the different administration routes. *Curr. Drug. Ther.* 2009; 4(3):159–173.

23. Chen F.J., Huang X.Y., Liu Y.L., Lin G.P., Xie C.M. Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma-COPD overlap syndrome, asthma, and COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11:2385–2390.

24. Dweik R.A., Boggs P.B., Erzurum S.C., Irvin C.G., Leigh M.W., Lundberg J.O., Olin A.C., Plummer A.L., Taylor D.R. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184(5):602–615. doi: 10.1164/rccm.9120-11ST

25. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Timchik V.G., Ne-grutsa K.V., Razumovskaya T.S. Nitrogen Oxide Content in the Expired Air of Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease, as Related to Disease Pro-

gression. *J. Lung Pulm. Respir. Res.* 2015; 2(1):17–22.

26. Hirano T, Matsunaga K, Sugiura H., Minakata Y., Koarai A., Akamatsu K., Ichikawa T., Furukawa K., Ichinose M. Relationship between alveolar nitric oxide concentration in exhaled air and small airway function in COPD. *J. Breath Res.* 2013; 7(4):046002.

27. Huang S.Y., Chou P.C., Wang T.Y., Lo Y.L., Joa W.C., Chen L.F., Sheng T.F., Chung K.F., Wang C.H., Kuo H.P. Exercise-induced changes in exhaled no differentiates asthma with or without fixed airway obstruction from COPD with dynamic hyperinflation. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(15):e3400.

28. Lázár Z., Kelemen A., Gálffy G., Losonczy G., Horváth I., Bikov A. Central and peripheral airway nitric oxide in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *J. Breath Res.* 2018; 12(3):036017. doi: 10.1088/1752-7163/aac10a

29. Lehtimäki L., Kankaanranta H., Saarelainen S., Annila I., Aine T., Nieminen R., Moilanen E. Bronchial nitric oxide is related to symptom relief during fluticasone treatment in COPD. *Eur. Respir. J.* 2010; 35(1):72–78.

30. Rawy A.M, Mansour A.I. Fraction of exhaled nitric oxide measurement as a biomarker in asthma and COPD compared with local and systemic inflammatory markers. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2015; 64(1):13–20.

31. Río Ramírez M.T., Juretschke Moragues M.A., Fernández González R., Álvarez Rodríguez V., Aznar Andrés E., Zabaleta Camino J.P., Romero Pareja R., Esteban de la Torre A. Value of Exhaled Nitric Oxide (FeNO) And Eosinophilia During the Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Requiring Hospital Admission. *COPD* 2018:1–8.

32. Santini G, Mores N, Shohreh R., Valente S., Dabrowska M., Trovè A., Zini G., Cattani P., Fuso L., Mautone A., Mondino C., Pagliari G., Sala A., Folco G., Aiello M., Pisi R., Chetta A., Losi M., Clini E., Ciabattini G., Montuschi P. Exhaled and non-exhaled non-invasive markers for assessment of respiratory inflammation in patients with stable COPD and healthy smokers. *J. Breath Res.* 2016; 10(1):017102.

33. Shrestha S.K, Shrestha S., Sharma L., Pant S., Neopane A. Comparison of fractional exhaled nitric oxide levels in chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and healthy subjects of Nepal. *J. Breath Res.* 2017; 11(4):047101.

Поступила 10.01.2019

Контактная информация

Оксана Юрьевна Кытикова,

кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения,  
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения,  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.

E-mail: kytikova@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Oksana Yu. Kytikova,

MD, PhD, Staff scientist of Laboratory of Rehabilitation Treatment,  
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment,  
73g Russkaya Str., Vladivostok, 690105, Russian Federation.

E-mail: kytikova@yandex.ru