

А.Г. Соловьева, В.Л. Кузнецова, С.П. Перетягин,  
Н.В. Диденко, А.И. Дударь

## Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления

Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр Минздрава России, Нижний Новгород

**Резюме.** Рассматривается степень участия оксида азота в процессах свободнорадикального окисления. Дается описание физических свойств и синтеза оксида азота, освещаются вопросы физиологической роли оксида азота и взаимодействия активных форм кислорода и азота, приводится характеристика про- и антиоксидантных свойств оксида азота. Оксид азота и его метаболиты обладают прооксидантными свойствами и в определенных условиях, реагируя со свободным кислородным радикалом – супероксидным анион-радикалом, образуют токсичные соединения. Большинство цитотоксических эффектов оксида азота принадлежит пероксинитриду. Окислительные и нитрирующие свойства пероксинитрида в организме распространяются на многие биомолекулы, включая различные низкомолекулярные метаболиты. Основными мишенями его действия являются тиолы, углекислый газ и металлопротеины. Пероксинитрит вызывает повреждение белков и липидов клеточных мембран, альтерацию сосудистого эндотелия, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии, остром легочном нарушении при респираторном дистресс-синдроме. Оксид азотная-ергическая система, как и антиоксидантная система, играет важную роль в стрессорных и адаптивных реакциях ответа организма, являясь универсальным регулятором физиологических функций и метаболизма клеток. Показано, что оксид азота обладает антиоксидантным действием, проявляющимся в ингибировании оксидативных реакций, увеличении активности антиоксидантных ферментов и экспрессии кодирующих их генов. Оксид азота может замедлять перекисное окисление липидов, действуя как сквенджер кислородных радикалов. Поэтому взаимодействие между супероксид-анионом и оксидом азотом может быть биологически важным путем детоксикации потенциально опасных активных форм кислорода. Свободнорадикальное окисление липидов и белков, а также действие оксида азота и его метаболитов следует рассматривать в неразрывной функциональной связи.

**Ключевые слова:** оксид азота, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система, антиоксидантные ферменты, оксидативные реакции, низкомолекулярные метаболиты, пероксинитрит.

**Введение.** Свободнорадикальное окисление (СРО) составляет основу жизнедеятельности всех клеток. От СРО зависит интенсивность реакций аккумуляции и трансформации энергии, перекисного окисления липидов (ПОЛ). Данный процесс определяет адаптацию организма к действию повреждающих агентов, при этом может выступать как универсальное неспецифическое звено механизмов развития многих патологических состояний. ПОЛ обеспечивает в организме фаго- и пиноцитоз, синтез простагландинов, лейкотриенов, холестерина, прогестерона [7]. Нарушение ПОЛ при различных патологических состояниях является основным метаболическим синдромом, формирующим развитие многочисленных морфофункциональных изменений. Как правило, уже в начальной стадии любого заболевания происходит резкая активация ПОЛ с последующим угнетением антиоксидантной активности (АОА) плазмы. Срыв физиологической антиоксидантной защиты организма ведет к чрезмерному увеличению продукции активных форм кислорода (АФК), инициирующих лавинообразное разветвление процессов СРО в тканях [8, 18].

Помимо активных форм кислорода в последние годы исследователями все больше внимания уделяется и активным формам азота (АФА), в частности, ок-

сиду азота (NO) и его роли в качестве универсального трансммитера в развитии различных патологических состояний. Физиологический эффект взаимодействия АФК и NO остается предметом активных дебатов. Несмотря на достигнутые успехи в изучении роли процессов перекисного окисления, антиоксидантного статуса организма, функционирования NO-ергической системы и их взаимосвязи в норме и при патологии, многие вопросы остаются актуальными и требуют проведения дальнейших исследований.

**Цель исследования.** Проанализировать данные литературы об участии NO в процессах свободнорадикального окисления.

**Результаты и их обсуждение.** Оксид азота (окись азота) является газообразным соединением. Малые размеры и отсутствие заряда обеспечивают NO высокую проникаемость через мембраны клеток и субклеточных структур [1, 3, 6, 19]. Среднее время жизни молекулы NO в биологических тканях – 5–6 с ( $T_{1/2}$  в почечной ткани крыс – 6,41 с, в миокарде – 0,1 с, в крови – 0,05–0,18 с, в физиологическом растворе – от 6 до 30 с, а в воде, из которой удален кислород, NO сохраняется в течение нескольких суток) [1, 5,

19]. NO быстро окисляется до двуокиси азота ( $\text{NO}_2$ ), которая в водных растворах превращается в нитрит ( $\text{NO}^-$ ) или нитрат ( $\text{NO}_3^-$ ) [7, 8].

Наличие одного неспаренного электрона на внешней  $\pi$ -орбитали придает NO высокую реакционную способность. Взаимодействуя со свободными радикалами, монооксид азота образует ковалентные связи. Оксид азота формирует стабильные комплексы с гемоглобином, сывороточным альбумином, негемовыми железо-серными белками [10, 11]. Нитрозосоединения оксигемоглобина, миоглобина и различных тиолов (S-нитрозотиолы (RSNO)), динитрозильные комплексы железа, в частности, с серосодержащими лигандами, являются депо NO [15–17].

NO в организме животных и человека синтезируется из L-аргинина с помощью цитохром P-450-подобных гемопротеинов – NO-синтаз (КФ 1.14.13.39, NOS). Молекулы синтаз содержат домены с оксигеназной и редуктазной активностью. По характеру индукции и действию они подразделяются на 3 типа:  $\text{Ca}^{2+}$ -независимая (индуцибельная, iNOS) (2 тип) и конститутивные  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые и кальмодулинзависимые NO-синтазы – нейрональная (1 тип, nNOS) и эндотелиальная (3 тип, eNOS) изоформы. Изоформа nNOS – цитозольный белок, eNOS – мембраносвязанный белок [6, 21, 24, 29]. NO является универсальным регулятором физиологических функций организма [1, 3, 6, 8, 12, 13] (табл.).

Монооксидазота способен вступать в окислительно-восстановительные превращения, образуя много-

численные азотсодержащие соединения, в которых валентность атома азота может изменяться от  $-3$  до  $+6$ . Различают три электронных состояния молекулы NO:

- NO – нейтрально заряженный радикал;
- $\text{NO}^-$  – отрицательно заряженный радикал нитроксила, образующийся при присоединении одного электрона;
- $\text{NO}^+$  – положительно заряженный радикал нитрозоний, формирующийся при потере одного электрона.

Для молекулярного кислорода ( $\text{O}_2$ ), озона ( $\text{O}_3$ ), супероксиданиона ( $\text{O}_2^-$ ), молекулярного фтора ( $\text{F}_2$ )  $\text{NO}^+$  выступает как восстановитель. В отношении биоорганических соединений  $\text{NO}^-$  проявляет себя как окислитель [1, 12].

Главная мишень окиси азота – растворимая гуанилатциклаза, содержащая 4 гема, которые являются рецепторами для NO [6, 11]. В биохимическом взаимодействии монооксида азота лежат три основные реакции: взаимодействие с гемовым и негемовым железом; реакции с SH- и  $\text{NH}_2$ -группами; участие в процессах СРО [8]. Свободнорадикальная природа  $\text{NO}^-$  позволяет ему как активировать цепные свободнорадикальные реакции, так и ингибировать их [15, 16].

**Прооксидантные свойства NO.** Большинство АФК, как и NO, имеют на своей внешней орбите неспаренный электрон и являются свободными радикалами кислорода (СРК). К ним относятся супероксидный анион ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ), гидроксильный радикал ( $\text{OH}^\cdot$ ), оксид азота ( $\text{NO}^\cdot$ ) и липидные радикалы ( $\text{R}^\cdot$ ,  $\text{RO}^\cdot$ ,  $\text{ROO}^\cdot$ ). Другие АФК – гидрогенная перекись ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ) и гипохлорная кислота ( $\text{HOCl}$ ), не являясь СРК, проявляют сильные оксидантные свойства [7, 14]. Показано, что супероксид-анион обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, а также связывать и инактивировать NO [8, 29]. В развитии повреждения клеток принимают участие такие высокоактивные молекулы, как ионы гипохлорита, синглетный кислород. Наряду с АФК, существенную роль в патологических процессах играют АФА и их метаболиты [16, 28]. Первичные активные формы кислорода, азота и металлов способствуют протеканию преимущественно физиологических процессов (например, синтез белка), вторичные продукты АФК оказывают пагубное воздействие на различные клеточные функции.

КАФА относятся оксид азота ( $\text{NO}^\cdot$ ), нитроксильный анион ( $\text{NO}^-$ ), катион нитрозония ( $\text{NO}^+$ ), пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ), диоксид азота ( $\text{NO}_2^\cdot$ ), нитрит анион ( $\text{NO}_2^-$ ), а также другие физиологически значимые производные NO.

В условиях дефицита L-аргинина nNOS может генерировать супероксид-анион и перекись водорода, которые способны оказывать нейротоксическое действие при ишемии. Вероятно, еще более важная роль в патофизиологических механизмах ишемии, инсульта и других сосудистых катастроф (шок, синдром дли-

Таблица

#### Влияние оксида азота на функционирование различных систем организма

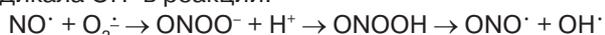
Функциональные системы организма	Физиологические реакции организма, протекающие под воздействием NO
Система кровообращения	Релаксация кровеносных сосудов мозга, сетчатки глаза, сердца, легких, почек, кишечника, кавернозной ткани
Дыхательная, пищеварительная, мочеполовая системы	Релаксация гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки
Центральная и периферическая нервные системы	Нейромодулирующая активность, определяющая формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ
Эндокринная система	Регуляция синтеза и секреции гормонов надпочечников и репродуктивного цикла, тиреоидного и паратиреоидного гормонов, инсулина, пролактина
Система гемостаза	Регуляция взаимодействия лейкоцитов со стенками сосудов. Регуляция активности тромбоцитов
Иммунная система	Антипатогенные реакции, неспецифическая цитотоксичность, противоопухолевая защита, патогенез токсемий, отторжение трансплантата

тельного раздавливания) принадлежит iNOS, которая при стимуляции цитокинами или полисахаридами способна переходить в активное состояние, генерируя токсичное для клеток избыточное количество NO [1, 16].

NO и его метаболиты обладают прооксидантными свойствами [16, 27]. NO и его производные могут вызывать перекисное окисление фосфолипидов и окисление тиольных групп белков митохондриальной мембраны, приводя к высвобождению в цитозоль апоптогенных факторов.

Большинство цитотоксических эффектов NO<sup>•</sup> принадлежит пероксинитриту (ONOO<sup>-</sup>), который образуется в реакции с O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, что обусловлено очень высокой скоростью их взаимодействия (2×10<sup>10</sup> M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>) [30]. ONOO<sup>-</sup> повреждает сосудистый эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии, остром легочном повреждении при респираторном дистресс-синдроме.

ONOO<sup>-</sup> легко проникает через клеточные мембраны. Токсическое действие ONOO<sup>-</sup> зависит от концентрации. При низких концентрациях проявляются его регуляторные и протекторные свойства в отношении функции ферментных систем и выживаемости клеток. Образование ONOO<sup>-</sup> может отчасти нейтрализовать прямое токсическое действие NO<sup>•</sup> или O<sub>2</sub><sup>•-</sup> [8, 30]. ONOO<sup>-</sup> интенсивно нитрозилирует белки и может являться источником очень токсичного гидроксил-радикала OH<sup>•</sup> в реакции:



В дальнейшем OH<sup>•</sup> приводит к ПОЛ, вызывая окислительный стресс. При окислении в водной среде ONOO<sup>-</sup> протонируется и разрушается с образованием около 70% аниона нитрата и 30% радикалов (гидроксильного и диоксида азота), которые и обуславливают его окислительные и нитрующие свойства. Поэтому токсические эффекты ONOO<sup>-</sup> особенно выражены в организме в условиях ацидоза, в ишемизированных тканях, а также фагосомах активированных фагоцитарных клеток. Данные свойства пероксинитрита распространяются в организме на многие биомолекулы (низкомолекулярные метаболиты, нуклеиновые кислоты, липиды и белки), вызывая нарушение функции клетки и повреждение тканей, развитие ПОЛ, что может играть существенную роль в патогенезе как на молекулярном, так и на функциональном уровне [30]. Нитрозативный и оксидативный стресс в организме зачастую обнаруживается одновременно [26]. При этом S-нитрозирование белков сочетается с их S-тиолированием. В условиях оксидативного стресса основными субстратами S-тиолирования белков служат их окисленные интермедиаты (белок-S<sup>•</sup> и белок-SOH), а также CysSH и GSH.

Основными мишенями действия ONOO<sup>-</sup> являются тиолы, CO<sub>2</sub> и металлопротеины. В реакции ONOO<sup>-</sup> с тиолами при физиологическом значении pH в клетках и тканях образуется около 1–2% S-нитрозотиолов (RSNO). В основе реакции лежит прямой нуклеофильный нитрозирующий механизм с высвобождением

HOO<sup>-</sup>: RS<sup>-</sup> + ONOOH → RSNO + HOO<sup>-</sup>. В клетках возможно также локальное образование RSNO в местах с кислым pH и высокими концентрациями тиолов, в частности глутатиона и цистеина. С синтезом S-нитрозотиолов связывают регуляторное и цитопротекторное действие низких концентраций ONOO<sup>-</sup>.

Вследствие взаимодействия CO<sub>2</sub> и ONOO<sup>-</sup> образуется нитрозопероксикарбонатный анион (ONOOCOO<sup>-</sup>), который будучи короткоживущим интермедиатом быстро распадается с образованием 65% аниона нитрата и 35% реактивных радикалов диоксида азота (•NO<sup>2</sup>) и карбонатного аниона (CO<sub>3</sub><sup>•-</sup>). •NO<sup>2</sup> может также образовываться в реакции NO с молекулярным кислородом [8, 15, 27]. Формирование •NO<sub>2</sub> происходит при воспалительных процессах с участием лейкоцитарных гемпероксидаз, а также H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и •OH. N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> образуется в организме в результате аутооксидации NO в присутствии молекулярного кислорода: 2NO + O<sub>2</sub> → 2NO<sub>2</sub>; NO + NO<sub>2</sub> ↔ N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Благодаря своей гидрофобности NO и O<sub>2</sub> могут накапливаться в липидном слое мембран или внутри белков в очень высоких концентрациях. N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, являясь источником катиона нитрозония, обладает высокой способностью к нитрозированию [8, 28].

Большие концентрации NO в тканях (>10<sup>-6</sup> M) могут вызывать повреждение собственных клеток. При этом ингибируются дыхательные ферменты митохондрий, происходит фрагментация дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), нитрование белков и биогенных моноаминов, а также активируется ПОЛ [28]. NO ингибирует активность альдегиддегидрогеназы (КФ 1.2.1.3), участвующей в метаболизме промежуточного продукта ПОЛ, малонового диальдегида [2, 22]. Показано, что влияние NO на каталитические свойства альдегиддегидрогеназы носит дозозависимый характер [9].

Действие NO и его метаболитов, а также СРО липидов и белков следует рассматривать в неразрывной функциональной связи [18, 20, 25, 26].

Высокая биологическая активность различных активных форм кислорода и азота, их взаимодействие обусловили необходимость постоянного функционирования в организме специальных механизмов противоокислительной (антиоксидантной) биологической защиты. NO-ергическая система, как и антиоксидантная система, играет важную роль в стрессорных и адаптивных ответах организма, являясь универсальным регулятором физиологических функций и метаболизма клеток [4, 8].

**Антиоксидантные свойства NO.** К основным составляющим системы антиоксидантной защиты относятся супероксиддисмутаза (SOD, КФ 1.15.1.1), в частности, ее митохондриальная и цитоплазматическая изоформы (Mn-SOD и Cu-Zn-SOD), каталаза (CAT, КФ 1.11.1.6), глутатион и мочевая кислота [14, 23]. Моноксид азота эффективно перехватывает такие опасные радикалы, как O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, OH<sup>•</sup>, ROO<sup>•</sup>, тиольный (GS<sup>•</sup>). В норме в клетках и тканях организма концентрации SOD на два порядка превышают концентрации NO. Это создает препятствие для образования ONOO<sup>-</sup>,

несмотря на то, что возможность контакта  $O_2^-$  с ферментом меньше, чем с NO из-за ограниченности его диффузии между клеточными компартментами, а скорость синтеза  $ONOO^-$  значительно выше, чем скорость устранения  $O_2^-$  в супероксиддисмутазной реакции ( $2 \times 10^9 M^{-1}c^{-1}$ ). Однако SOD в присутствии высоких концентраций  $H_2O_2$  и NO может образовывать  $ONOO^-$ . Пероксинитрит также способен ингибировать Cu-Zn-SOD и Mn-SOD через нитрование ее 34-го тирозинового остатка.  $ONOO^-$  может восстанавливаться в NO с помощью нитритредуктаз. В этом процессе участвуют NADH или NADPH и флавопротеины. В результате нитритредуктазных реакций не только снижается концентрация токсичных АФА, но и удлиняется время жизни NO [8].

NO ингибирует опосредуемые  $Fe^{3+}$  оксидативные реакции и тем самым проявляет антиоксидантное действие. Мишенями прямого действия NO являются Cu и Zn, входящие в состав SOD, и высокоэнергетические свободные радикалы (радикалы с углеродным центром, липидные, диоксида азота) [8]. Прямые

эффекты NO доминируют в организме при физиологических условиях, когда эта молекула синтезируется конститутивными формами NOS в низких количествах. При этом концентрация NO в тканях составляет 0,1–1 мкмоль, в то время как  $O_2^-$  в силу высокой супероксиддисмутазной активности – меньше на 3 порядка. Благодаря прямому действию NO осуществляются главным образом его регуляторные и сигнальные функции (см. табл.).

Непрямое действие NO опосредуется через его реактивные формы, являющиеся продуктом реакции NO с  $O_2$ ,  $O_2^-$  или  $H_2O_2$ , и проявляется при увеличении синтеза  $NO$ , связанного с индукцией iNOS, которая наблюдается при воспалительных процессах различной этиологии, и сочетается с усилением образования АФК.

Супероксид-анион и NO являются свободными радикалами кислорода. Они вступают в реакцию, скорость которой в 3 раза быстрее скорости реакции супероксид-аниона с SOD и антиоксидантом. Однако в физиологических условиях эндогенная антиокси-

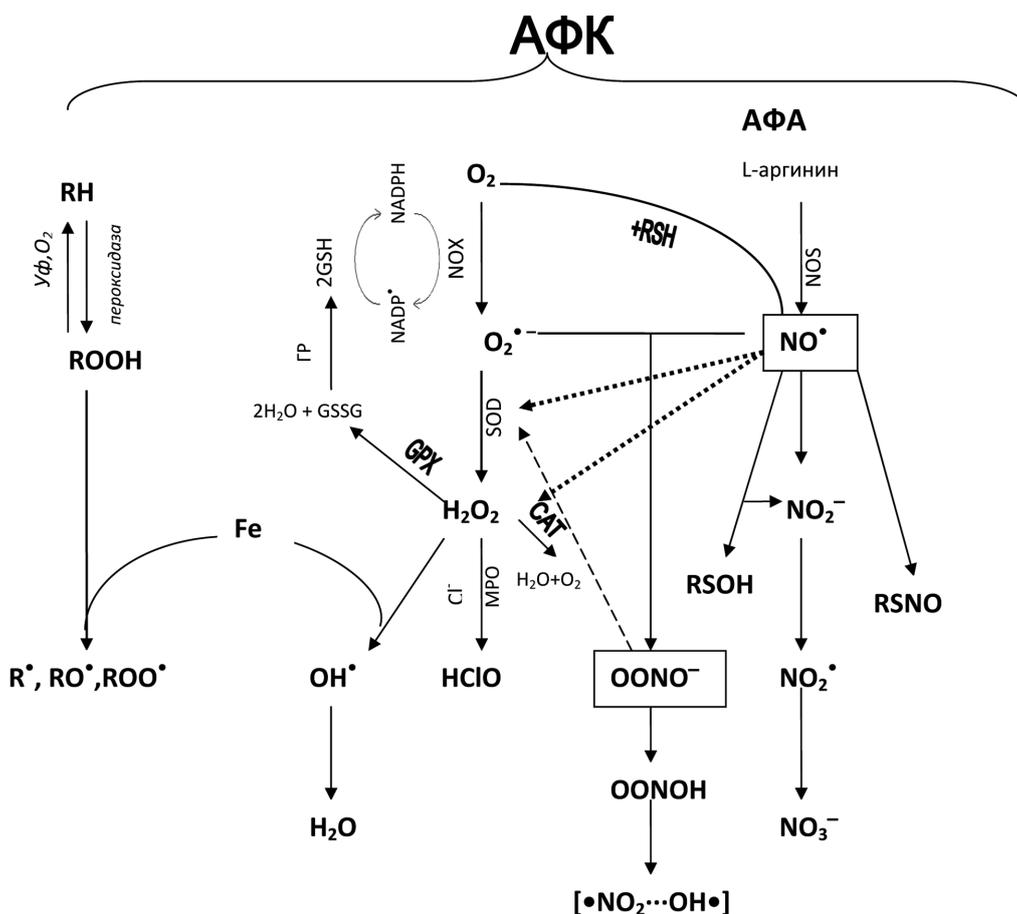


Рис. Схема участия NO в процессах свободнорадикального окисления: -----> – ингибирование; •••••> – активация;  $NO^-$  – оксид азота;  $O_2^-$  – супероксид; Fe – железо; ROOH – липидные перекиси;  $H_2O_2$  – перекись водорода;  $R\cdot$ ,  $RO\cdot$ ,  $ROO\cdot$  – липидные радикалы; NOS – синтазы окиси азота;  $ONOO^-$  – пероксинитрит; NOX – НАДФН-оксидазы; SOD – супероксиддисмутаза; CAT – каталаза;  $Cl^-$  – хлорид-ион; MPO – миелопероксидазы; HClO – гипохлорная кислота;  $OH\cdot$  – гидроксильный радикал; УФ – ультрафиолетовое излучение;  $NO^-$  – нитроксильный анион;  $NO^+$  – катион нитрозония;  $NO_2\cdot$  – диоксид азота;  $NO_2^-$  – нитрит анион;  $NO_3^-$  – нитрат анион; GP – глутатионредуктаза; GSSG – глутатион окисленный; GSH – глутатион восстановленный; RSNO – нитрозотиол

дантная защита минимизирует это взаимодействие и поддерживает некий баланс между  $O_2^-$  и NO. Сдвиг этого равновесия (при разного рода патологических состояниях) в сторону супероксид-аниона приводит к образованию  $ONOO^-$  [30], вызывающего повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз, способствующего развитию воспалительных процессов, ПОЛ и другим нарушениям.

NO увеличивает активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих их генов [14].  $NO\cdot$  может замедлять ПОЛ, действуя как скавенджер кислородных радикалов. Этот своеобразный антиоксидантный эффект  $NO\cdot$  позволил предположить, что взаимодействие между супероксид-анионом и  $NO\cdot$  может быть биологически важным путем детоксикации потенциально опасных АФК.

Антиоксидантные и прооксидантные свойства оксида азота представлены на рисунке.

**Заключение.** Оксид азота в зависимости от системы окислительного метаболизма может стимулировать окисление, являясь мощным прооксидантом, и в тоже время метаболиты NO представляют собой механизм эндогенной системы антиоксидантной защиты организма. NO оказывает важное действие на многочисленные физиологические процессы в организме. При неблагоприятных условиях метаболизма NO способен вызвать нитрозилирующий стресс. Основными реактивными формами оксида азота, которые при их избыточном синтезе *in vivo* приводят организм в состояние нитрозативного и оксидативного стресса, являются диазоттриоксид и пероксинитрит. В условиях нарастающего оксидативного стресса за счет генерации АФК наблюдается снижение активности эндотелиальной NO-синтазы. Механизмы и эффекты взаимодействия про- и антиоксидантных систем и NO, имеющие важное значение для понимания их роли в патогенезе болезней, могут стать основой для разработки и использования методов, направленных на регуляцию этих взаимодействий в организме, что может оказаться весьма эффективным способом предупреждения и лечения многих заболеваний, связанных с изменением продукции NO и нарушением антиоксидантного статуса организма. Таким образом, имеющиеся к настоящему времени данные позволяют считать, что как в реакциях окислительного стресса, так и в механизмах антиоксидантной защиты принимает участие NO, образование которого доказано практически для всех типов клеток.

### Литература

1. Ванин, А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванин // Вестн. Росс. АМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
2. Васильева, Е.М. Влияние нитропруссид натрия – возможного донатора оксида азота на активность АТФаз и перекисное окисление липидов эритроцитов больных детей / Е.М. Васильева [и др.] // Биомедицинская химия. – 2005. – № 5 (51). – С. 519–521.
3. Голиков, П.П. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П.П. Голиков [и др.] // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2000. – № 7. – С. 6–9.
4. Гудков, Л.Л. Антиоксидантное и прооксидантное действие доноров и метаболитов оксида азота / Л.Л. Гудков [и др.] // Биофизика. – 2007. – № 3 (52). – С. 503–509.
5. Козина, О.В. Образование и биологическая роль NO при аллергическом воспалении / О.В. Козина, Л.М. Огородова // Бюлл. сиб. мед. – 2009. – № 3. – С. 95–105.
6. Кузнецова, В.Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия / В.Л. Кузнецова, А.Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 24–29.
7. Луцкий, М.А. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма / М.А. Луцкий [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 24–28.
8. Малахов, В.А. Проблема оксиду азоту в неврологии: монография / В.А. Малахов [и др.]. – Суми: Видавництво СумДПУ им. А.С. Макаренка, 2009. – 242 с.
9. Мартусевич, А.К. Влияние различных форм оксида азота на свойства альдегиддегидрогеназы эритроцитов / А.К. Мартусевич, А.Г. Соловьева, С.П. Перетягин // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 11. – С. 60–65.
10. Осипов, А.Н. Оксид азота, гемоглобин и лазерное облучение / А.Н. Осипов [и др.] // Вестн. Росс. АМН. – 2000. – № 4. – С. 48–52.
11. Рязанцева, Н.В. Внутриклеточные газовые посредники оксид азота, монооксид углерода и сульфид водорода участвуют в регуляции апоптоза / Н.В. Рязанцева [и др.] // Цитология. – 2012. – № 2 (54). – С. 105–111.
12. Сосунов, А.А. Оксид азота как межклеточный посредник / А.А. Сосунов // Сорковский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – С. 27–34.
13. Степанов, Ю.М. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю.М. Степанов [и др.] // Журн. АМН Украины. – 2004. – № 1 (10). – С. 340–352.
14. Чеснокова, Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 6. – С. 21–26.
15. Шумаев, К.Б. Взаимодействие связанных с альбумином динитрозильных комплексов железа и активных форм кислорода / К.Б. Шумаев [и др.] // Биофизика. – 2007. – № 3 (52). – С. 534–538.
16. Шумаев, К.Б. Антиоксидантные и прооксидантные свойства метаболитов оксида азота / К.Б. Шумаев [и др.] // «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» Мат. XIV междунар. конф. – Ялта-Гурзуф, 2006. – С. 416–417.
17. Шумаев, К.Б. Взаимодействие динитрозильных комплексов железа с интермедиатами окислительного стресса / К.Б. Шумаев // Биофизика. – 2006. – № 3 (51). – С. 472–477.
18. Bauer, G. Reactive oxygen and nitrogen species: efficient, selective, and interactive signals during intercellular induction of apoptosis / G. Bauer // Anticancer Res. – 2000. – № 20. – P. 4115–4139.
19. Bredt, D.S. Nitric Oxide Signaling in Brain: Potentiating the Gain with YC-1 / D.S. Bredt // Mol. Pharmacol. – 2003. – Vol. 63. – P. 1206–1208.
20. Chaki, M. Involvement of reactive nitrogen and oxygen species (RNS and ROS) in sunflower-mildew interaction / M. Chaki [et al.] // Plant Cell Physiol. – 2009. – № 50. – P. 265–279.
21. Dzurik, R. Nitric oxide modulation of metabolic and haemodynamic balance / R. Dzurik, V. Spustova, M. Gajdos // Bratisl Lek Listy. – 2005. – № 8–9 (106). – P. 252–256.
22. Hink, U. Oxidative inhibition of the mitochondrial aldehyde dehydrogenase promotes nitroglycerin tolerance in human blood

- vessels / U. Hink [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2007. – № 23 (50). – P. 2227–2232.
23. Indo, H.P. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging / H.P. Indo [et al.] // J. Clin. Biochem. Nutr. – 2015. – № 1 (56). – P. 1–7.
24. Kaushik, P. Role of Nitric Oxide in Central Sympathetic Outflow / P. Kaushik, Yi-Fan Li, Y. Hirooka // Experimental Biology and Medicine. – 2001. – № 26. – P. 814–824.
25. Murrant, C.L. Detection of reactive oxygen and reactive nitrogen species in skeletal muscle / C.L. Murrant, M.B. Reid // Microsc Res Tech. – 2001. – № 4 (55). – P. 236–248.
26. Ortega, A.L. Oxidative and nitrosative stress in the metastatic microenvironment / A.L. Ortega, S. Mena, J.M. Estrela // Cancers (Basel). – 2010. – № 2 (2). – P. 274–304.
27. Tomomi, G. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress / G. Tomomi, M. Masataka // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2006. – № 26. – P. 1439.
28. Weidinger, A. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction / A. Weidinger, A.V. Kozlov // Biomolecules. – 2015. – № 5. – P. 472–484.
29. Zamora, R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, V. Vodovotz, T.R. Billiar // Molec. Med. – 2000. – № 5 (6). – P. 347–373.
30. Zielonka, J. Global profiling of reactive oxygen and nitrogen species in biological systems: high-throughput real-time analyses / J. Zielonka [et al.] // J. Biol Chem. – 2012. – № 5 (287). – P. 2984–2995.

A.G. Solovieva, V.L. Kuznetsova, S.P. Peretyagin, N.V. Didenko, A.I. Dudar

### Role of nitric oxide in processes of free radical oxidation

**Abstract.** We assessed the problem of participation of nitric oxide in the processes of free radical oxidation. The physical properties and synthesis of nitric oxide are described, questions of the physiological role of nitric oxide and interaction of active forms of oxygen and nitrogen are highlighted, the characterization of pro- and antioxidant properties of nitric oxide are provided. Nitric oxide and its metabolites possess prooxidant properties and, under certain conditions, reacts with a free oxygen radical, superoxide anion radical, form toxic compounds. Most of the cytotoxic effects of nitric oxide belongs to peroxynitrite. Nitric and oxidative properties of nitric oxide belongs to peroxynitrite – in the body apply to many biomolecules, including various low molecular weight metabolites. Thiols, carbon dioxide and metalloprotein are the main targets of nitric oxide belongs to peroxynitrite action. The peroxynitrite causes damage to proteins and lipids of cellular membranes, alteration of the vascular endothelium, increases platelet aggregation, involved in the processes of endotoxemia, acute pulmonary failure in respiratory distress syndrome. It is shown that the nitric oxide has an antioxidant effect, manifested in the inhibition of oxidative reactions, increase in the activity of antioxidant enzymes and expression of genes encoding them. Nitric oxide can slow down lipid peroxidation, acting as scavenger of oxygen radicals. Therefore, the interaction between superoxide anion and nitric oxide may be biologically important by the detoxification of potentially dangerous reactive oxygen species. Nitric oxide-system, and antioxidant system plays an important role in stress and adaptive responses of the organism, as a universal regulator of physiological functions and metabolism of cells. Free radical oxidation of lipids and proteins, as well as the action of nitric oxide and its metabolites should be considered for non-sustained functional connectivity.

**Key words:** nitric oxide, free radical oxidation, antioxidant system, antioxidant enzymes, oxidative reaction, low molecular weight metabolites, peroxynitrite.

Контактный телефон: 8 (831) 436-25-31; e-mail: sannag5@mail.ru