



*А.И. Гарифуллин<sup>1</sup>, О.В. Пикин<sup>1</sup>, А.Б. Рябов<sup>1</sup>, О.А. Александров<sup>1</sup>, Г.А. Агабекян<sup>2</sup>*

## Роль монооксида азота в развитии и лечении онкологических заболеваний

<sup>1</sup>МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», Москва  
<sup>2</sup>ФТАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

*A.I. Garifullin<sup>1</sup>, O.V. Pikin<sup>1</sup>, A.B. Ryabov<sup>1</sup>, O.A. Aleksandrov<sup>1</sup>, G.A. Agabekyan<sup>2</sup>*

## The Role of Nitric Oxide in the Development and Treatment of Cancer

<sup>1</sup>P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute - branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, the Russian Federation

Оксид азота является одной из важнейших сигнальных клеточных молекул как в патологических, так и в физиологических условиях. Установлено, что оксид азота играет роль в процессе развития онкологических заболеваний, в частности рака простаты, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и т. д. При низких концентрациях он оказывает стимулирующее действие на опухолевые клетки, при высоких — наоборот. На протяжении длительного периода времени осуществляются попытки использовать данное соединение для лечения различных опухолей, в том числе и в газообразной форме. Поэтому требуется дальнейшее детальное изучение газообразного оксида азота при лечении онкологических заболеваний и рака лёгкого. Для поиска опубликованных исследований по данной тематике использовались следующие базы данных: Pubmed, Web of Science, EMBASE, РИНЦ и Scopus. Поиск производился во временном интервале с даты создания соответствующей базы данных до февраля 2023 г.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли; противоопухолевые препараты; пути передачи сигнала; оксид азота; рак лёгкого

**Для цитирования:** Гарифуллин А.И., Пикин О.В., Рябов А.Б., Александров О.А., Агабекян Г.А. Роль монооксида азота в развитии и лечении онкологических заболеваний. Вопросы онкологии. 2023;69(4):623-630. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-623-630

Nitric oxide is one of the most important cellular signaling molecules in both pathological and physiological conditions. Nitric oxide has been found to play a role in the development of cancer, in particular prostate, breast, pancreatic cancer, etc. At low concentrations it exerts stimulating effect on cancer cells, while at high concentrations it inhibits cancer cells growth. For a long time, attempts have been made to use this compound including its gaseous form to treat various tumours. Therefore, further detailed study of nitric oxide gas in the treatment of oncological diseases and lung cancer is required. The following databases were used to identify published studies on the subject: Pubmed, Web of Science, EMBASE, RSCI and Scopus. The search was conducted from the date the database was created until February 2023.

**Keywords:** malignant tumors; antitumour drugs; signaling pathways; nitric oxide; lung cancer

**For citation:** Garifullin AI, Pikin OV, Ryabov AB, Aleksandrov OA, Agabekyan GA. The role of nitric oxide in the development and treatment of cancer. Voprosy Onkologii. 2023;69(4):623-630. (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-4-623-630

### Введение

Оксид азота (NO) представляет собой короткоживущий свободный радикал с периодом окисления менее двух секунд в водном растворе [1]. Это важная клеточная сигнальная молекула, которая участвует в различных физиологических процессах, таких как вазодилатация и расслабление гладкой мускулатуры, передача сигналов в нервной системе, а также иммунный ответ [2]. Особенностью данной молекулы является гормезис, т. е. NO оказывает противоположное действие в зависимости от концентрации [3]. NO синтезируется семейством ферментов, называемых

ных NO-синтетазами (NOS), путем окисления L-аргинина (L-Arg) до L-цитруллина. Существует три изоформы NOS. Нейрональная NOS (nNOS, NOS1) и эндотелиальная NOS (eNOS, NOS3) являются конститутивно экспрессируемыми, а третья является индуцируемой (iNOS, NOS2). nNOS главным образом обнаруживается в нервной системе и необходима для передачи сигналов нейронами, а eNOS локализована в эндотелии и необходима для вазодилатации и регуляции уровня артериального давления [2].

iNOS экспрессируется в случае стимуляции клетки провоспалительными цитокинами (например, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) и/или бактериальными

липополисахаридами (ЛПС) [4]. Повышенные концентрации NO из-за сверхэкспрессии или нарушения регуляции iNOS связаны с развитием онкологических заболеваний [5].

NO участвует в процессе воспаления, противоопухолевом иммунитете и апоптозе, а также в других патофизиологических процессах, связанных с патогенезом и прогрессированием как рака легких, так и других злокачественных новообразований [6]. В отношении раковых клеток для NO также характерен гормезис. Оксид азота может оказывать как подавляющее, так и стимулирующее действие на опухолевые клетки. Это зависит от длительности воздействия, локализации, микроокружения, а также концентрации NO [7]. Оксид азота взаимодействует с кислородом с образованием реактивных форм азота, таких как азотистый ангидрид и пероксинитриты, что приводит к развитию оксидативного и нитрозативного стресса [3]. Также в данном процессе формируется нитротирозин [8].

Дуализм действия NO обусловлен тем, что он зачастую воздействует на противоположные сигнальные пути, такие как MAPK (митоген-активируемые протеинкиназы), PI3K/Akt, (фосфоинозитид-3-киназы) TNF $\alpha$ /NF- $\kappa$ B, IL6/STAT3 и др. [9]. Однако все пути можно поделить на cGMP-зависимые (циклический гуанозинмонофосфат) и cGMP-независимые [10].

После вдоха NO быстро диффундирует через альвеолярно-капиллярную мембрану в нижележащие гладкие мышцы легочных сосудов, активируя растворимую гуанилатциклазу. Этот фермент опосредует многие биологические эффекты NO и отвечает за превращение гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат. Повышение уровня цГМФ, активирует протеинкиназу G, вызывающую в гладкомышечных клетках дефосфорилирование легких цепей миозина, снижается концентрация ионов кальция в цитозоле. Таким образом, уменьшается количество активных соединений актина и миозина, снижаются сила сокращений гладких мышц и сосудистый тонус. Повышенная внутриклеточная концентрация цГМФ расслабляет гладкую мускулатуру [11]. Ингаляция оксида азота (NO) избирательно снижает давление в легочной артерии без системной гипотензии и улучшает гемодинамику и оксигенацию [12].

Ингаляция монооксидом азота — безопасное лечение легочной гипертензии, возникающей во время хирургических вмешательств на сердце с использованием искусственного кровообращения, и обладает низкой токсичностью и меньшим количеством побочных эффектов при соответствующем мониторинге газов NO и NO<sub>2</sub> [13].

### Влияние монооксида азота на биологию опухоли

Vannini и соавт. классифицировали создаваемые в тканях уровни NO как низкие (50–100 нмоль), средние (100–400 нмоль) и высокие (400–1000 нмоль) [14]. В низких и средних концентрациях NO, как правило, блокирует апоптоз, способствует росту раковых клеток, неоангиогенезу и метастазированию через различные пути, важные для выживания опухолевых клеток, включая ERK, Akt, mTOR, Ras и EGFR [15]. В одном из исследований изучалось влияние различных концентраций NO на клеточную линию рака молочной железы MCF-7. Низкие уровни NO действуют на цГМФ (1–30 нмоль), фосфорилируют Akt (30–100 нмоль) и стабилизируют индуцируемый гипоксией фактор 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) (100–300 нмоль), способствуя росту клеток и противодействуя апоптозу. При достаточных высоких концентрациях наблюдались фосфорилирование p53 (> 400 нмоль) и нитрозативный стресс (> 1 мкмоль), что приводило к развитию цитостатического эффекта и апоптоза [16]. Высокие уровни NO могут проявлять свою противоопухолевую активность посредством различных механизмов. Так высокая концентрация NO и гиперэкспрессия iNOS приводят к активации p53 и, как следствие, стимуляции апоптоза. Активация p53, в свою очередь, ингибирует активность iNOS [17]. Также при высокой концентрации оксида азота наблюдается деградация антиапоптотических протеасом [18]. Происходит также высвобождение цитохрома C, активация каспазы 3, увеличение проницаемости митохондрий, что приводит к активации внутреннего пути апоптоза [19]. В другом исследовании воздействие оксида азота на лимфобластную клеточную линию также приводило к развитию p53-зависимого апоптоза через митохондриальный путь и систему Fas-рецептора. Наблюдалось высвобождение Smac/DIABLO, что также является признаком апоптоза [20].

NO может играть роль в процессе метастазирования за счёт того, что приводит к нарушению адгезии эпителиальных клеток и развитию эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Последний процесс имеет решающее значение в миграции, инвазии и метастазировании раковых клеток. Исследования на клеточных культурах немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) показали, что длительное воздействие NO (применялись доноры NO) приводит к усилению ЭМП и миграции клеток рака легких за счет повышения экспрессии виментина, белка Snail, кавеолина-1 (маркеры ЭМП) и снижения уровня E-кадгерина [21, 22]. Также наблюдалось повышение рези-

стентности клеток к процессу апоптоза. В другом исследовании с увеличением дозы и времени воздействие NO также приводило к усилению миграции клеток. Повышенный уровень миграции клеток был связан с активацией кавеолина-1, который активировал сигнальные пути FAK (киназа фокальных контактов) и PI3K/Akt/mTOR. Кроме того, отмечалось и увеличение количества филоподий на клетку [23].

В одном из исследований было показано, что S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (донор NO) *in vitro* снижал жизнеспособность клеток метастазов меланомы B16, рака лёгкого в клеточных культурах, а цитотоксический эффект дозозависимо снижался при введении поглотителя радикалов NO, оксигемоглобина. Также мышам осуществлялось внутривенное введение обеих линий опухолевых клеток, после чего они подвергались воздействию газообразного NO в концентрации 10–80 част./млн. Опухолевые колонии в лёгких формировались в любом случае, а вдыхание NO не приводило к замедлению данного процесса. Увеличение концентрации NO сопровождалось повышением его концентрации в экспозиционных камерах, и, наоборот, усиливалось образование опухолевых колоний в лёгких [24].

С другой стороны, в исследовании Varitaki и соавт. (2010) было отмечено ровно противоположное влияние NO на ЭМТ в клеточной культуре рака простаты. Воздействие донора NO приводило к снижению уровня экспрессии Snail и повышению уровня экспрессии RKIP (белок-ингибитор киназы Raf-1), белка, подавляющего процесс метастазирования [25].

Скорее всего, это связано с тем, что в последнем исследовании применялись более высокие концентрации NO. Основным предполагаемым механизмом, с помощью которых оксид азота повышает чувствительность опухолевых клеток к апоптозу, является NO-опосредованное ингибирование пути NF-κB (ответственным за выживание клеток и противодействие апоптозу) и нижестоящего транскрипционного фактора.

Однако было высказано предположение, что более низкие концентрации NO наблюдаются на начальных фазах развития опухоли. После ЭМП уровень NO значительно повышается для того, чтобы активировать онкогенные сигнальные пути, которые усиливают ЭМП. Дальнейшее повышение концентрации NO приводит к развитию у циркулирующих раковых клеток устойчивости к апоптозу. Когда же клетки совершают мезенхимально-эпителиальный переход и успешно закрепляются в метастатической нише, происходит снижение уровня NO [26].

Кроме того, были предложены и эпигенетические механизмы влияния NO на патогенез

опухоли. Так, например, для метилирования ДНК описаны эффекты, способствующие развитию опухолей. NO таким образом снижает экспрессию генов-супрессоров опухолей, посредством IL-1β приводит к метилированию гена E-кадгерина (что также приводит к развитию ЭМТ) [27]. NO индуцирует S-нитрозирование HDAC6 (гистондеацетилаза 6), таким образом снижая уровень деацетилирования гистонов и повышая выживаемость клеток [28]. Кроме того, было описано влияние NO на метилирование [29] и деметилирование гистонов [30].

Также было описано влияние NO на опухоль в контексте гипоксии и сопутствующего снижения уровня NO. Гипоксия, будучи постоянным признаком солидных опухолей, приводит к снижению содержания оксида азота за счёт ингибирования его синтеза, а это в свою очередь усиливает гипоксию за счёт сужения сосудов и снижения кровотока [31]. Такой взаимодополняющий цикл способствует прогрессированию опухоли, что позволяет использовать O<sub>2</sub> или NO в качестве лечебных агентов. Поскольку попытка использовать кислород оказалась в значительной степени безуспешной [32], NO остаётся единственным потенциальным терапевтическим агентом. Стойко низкие уровни NO являются оптимальной «зоной» для развития рака, поэтому необходимо повышать уровень NO для реализации его противоопухолевого эффекта. Интересно, что даже в недостаточно высокой концентрации для того, чтобы проявлять противоопухолевый эффект, оксид азота всё равно является эффективным сосудорасширяющим средством и может использоваться для улучшения доставки противоопухолевого препарата. В такой ситуации расширяются суженные сосуды вокруг опухоли, и происходит усиление кровотока, благодаря чему препарат может эффективнее действовать [33].

### NO при различных опухолях

**Рак молочной железы.** Предполагается, что при РМЖ уровень экспрессии iNOS (соответственно, уровень NO) коррелирует со степенью злокачественности опухоли [34]. В первых исследованиях по данному поводу было обнаружено, что при инвазивной протоковой карциноме биосинтез NO значительно выше в опухолях Grade 3 по сравнению с Grade 2 [35]. Также не только повышенный уровень iNOS, но и eNOS чаще обнаруживаются в инвазивных опухолях МЖ, что косвенно свидетельствует о повышенном уровне NO [36]. Кроме того, уровень нитротирозина, косвенно связанный с уровнем NO, коррелирует со снижением как безрецидивной, так и общей выживаемости при РМЖ [37]. Микроокружение

опухоли в РМЖ посредством NO также способны повышать злокачественность фенотипа опухоли. Повышение уровня iNOS, кроме того, связано с развитием резистентности к паклитакселу и способности к метастазированию [38]. Таким образом, при РМЖ NO, синтезируемый iNOS, можно рассматривать как один из важных факторов прогрессирования РМЖ. Оксид азота воздействует на множество сигнальных путей при данной опухоли, включая HIF-1 $\alpha$ , ЦОГ2, PKB/Akt, MAPK, EGFR и RAS [34].

**Рак предстательной железы.** Как и в других опухолях NO, синтезируемый iNOS, играет важную роль в прогрессировании РПЖ. По сравнению с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и интраэпителиальной неоплазией экспрессия iNOS выше при РПЖ [39]. В множестве мета-анализов было показано, что определённые варианты гена eNOS связаны с повышенным риском развития РПЖ, что связано с повышением уровня NO [40]. Предполагается, что ингибирование eNOS может оказывать позитивное влияние при лечении кастрационно-резистентного РПЖ [41]. Было продемонстрировано также, что соединения, высвобождающие аргинин, такие как карбоксипептидаза-D, увеличивают выработку NO в клеточных линиях РПЖ, что приводит к увеличению выживаемости клеток РПЖ.

Были продемонстрированы и терапевтические возможности воздействия на уровень оксида азота в лечении РМЖ. В одном из исследований воздействие NO-сулиндаком (NO-НПВС) на клеточную линию РПЖ приводило к снижению способности опухолевых клеток адаптироваться к гипоксии и подавлению экспрессии HIF-1 $\alpha$ , что также может быть косвенно связано с повышением чувствительности к химиотерапии в условиях гипоксии [42]. Сообщалось также, что тринитроглицерин нитропруссид натрия и другие доноры NO оказывают ингибирующее действие на РПЖ посредством активации путей апоптоза и изменения окислительно-восстановительных состояний, снижая инвазивность рака. Осуществляются попытки использовать доноры оксида азота, являющиеся специфическими в отношении определенных опухолевых ферментов (например, глутатион-S-трансферазы), в лечении РПЖ, таким образом улучшая специфичность лечения [43].

**Рак поджелудочной железы.** В исследовании протоковой аденокарциномы поджелудочной железы высокая экспрессия iNOS была связана с более низкой выживаемостью пациентов. Предполагается, что iNOS и NO посредством активации сигнальных путей ERK и PI3K/AKT фосфорилирует FoxO (forkhead box protein) и инактивирует его [44], что приводит к нару-

шению регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза.

Однако для образцов РПЖ, экспрессирующего iNOS, был показан более высокий апоптотический индекс [45]. Также было показано, что нетрин-1 воздействует на сигнальный путь UNC5B/FAK, который в свою очередь посредством оксида азота ингибирует путь MEK/ERK/c-Jun, что приводит к замедлению роста протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (An и соавт., 2016). Кроме того, было показано, что доноры NO снижают экспрессию IRS-1 (субстрат инсулинового рецептора), таким образом замедляя рост клеток и снижая уровень пролиферации. Однако в то же время NO увеличивает уровень фосфорилирования ERK-1/2, что приводит к повышению выживаемости клеток [46].

**NO при раке лёгкого.** NO является важным фактором регуляции и развития рака лёгкого. Выявлено 80 генов, экспрессия которых усиливается оксидом азота, и 71 ген, экспрессия которых подавляется [47]. Клеточные пути и молекулы, участвующие в этом, обсуждались выше.

Было установлено, что уровень FeNO (фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе) у пациентов с раком легкого (n = 163) был значительно выше, чем в контрольной группе (n = 172; p < 0,01). При этом самые высокие уровни наблюдались в группе плоскоклеточного и мелкоклеточного рака, промежуточное положение занимала аденокарцинома, тогда как наиболее низкий уровень наблюдался в группе карциноида, полученные различия являлись значимыми (p < 0,01) [48]. Возможно, такое повышение FeNO у пациентов с раком лёгкого имеет схожий механизм с тем, что наблюдается у пациентов с хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), когда IL-4 и IL-13 через сигнальный путь STAT-6 (сигнальный белок и активатор транскрипции 6) повышают уровень экспрессии iNOS в макрофагах мокроты, альвеолярных стенках, эпителии мелких дыхательных путей и гладких мышцах сосудов, что приводит к повышению уровня NO в эпителии бронхов [49]. В другом исследовании у больных раком лёгкого (как аденокарцинома, так и плоскоклеточный рак лёгкого) (n = 11) также наблюдался повышенный уровень FeNO, а в отобранных образцах ткани лёгкого был повышенный уровень нитритов и нитротирозина в сравнении с контрольной группой [50]. Кроме того, было установлено, что уровни нитритов и нитратов в крови больных раком легкого значительно выше, чем у здоровых лиц (p = 0,018). Также отмечено, что высокая концентрация нитритов/нитратов (> 67,2 мкМ) оказывала статистически значимое негативное влияние на общую выживаемость (p = 0,026) [51].

Таким образом, повышенный синтез NO посредством eNOS и iNOS, по-видимому, связан с прогрессирующим множеством опухолей. Создаётся «идеальная» зона для размножения и выживания раковых клеток. Однако при ингибировании данных ферментов (и снижении концентрации NO), либо значительном повышении уровня NO, наблюдается ровно противоположный эффект, что позволяет рассматривать NO как многообещающее средство при лечении злокачественных новообразований [47].

### Противоопухолевые препараты на основе монооксида азота

NO уже долгое время является активно исследуемым терапевтическим агентом в связи с различными типами воздействия, оказываемыми NO на опухолевые клетки. Осуществляются попытки использовать монооксид азота, а также связанные с ним молекулы и белки, для лечения онкологических заболеваний, однако, как отмечается некоторыми авторами [7], ввиду его низкой растворимости в воде, нестабильности и неудобства обращения с водными растворами NO делать это крайне затруднительно. Поэтому ведётся поиск и других путей доставки NO в опухолевый очаг. Например, за счет сверхэкспрессии iNOS (генная терапия) или введения доноров NO (таких как органические нитраты, N-нитрозамины, S-нитрозотиолы, нитрозимины и комплексы оксида азота с металлами), наночастиц, содержащих NO, а также использования NO-ассоциированных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [52]. С другой стороны, в связи с особым положением лёгочной ткани для лечения рака лёгкого возможно применять газообразную форму NO. Применение NO и его форм также связано с повышением чувствительности раковых клеток к радио-, иммуно- и химиотерапии [53].

Существует по меньшей мере 16 семейств NO-предшественников и прямых NO-доноров с удивительно различной химической реакционной способностью и кинетикой NO-высвобождения. Однако органические нитраты, органические нитриты, комплексы металлов, сиднонимины, диазениумдиолаты и S-нитрозотиолы являются основными группами, используемыми в экспериментальных и клинических применениях [7].

A. Remes и соавт. изучили перенос гена индуцируемой синтазы оксида азота с использованием векторов аденоассоциированного вируса (AAV) на мышинной модели. После аутопсии было обнаружено увеличение концентрации синтазы оксида азота как в лёгочной ткани, так и в эндотелиальных клетках лёгочных сосудов. Это привело к уменьшению толщины стенки ле-

гочных сосудов, молекулярных маркеров фиброза и меньшей инфильтрации макрофагами [54].

В другом исследовании Zhang и соавт. вводили в легкие кролика рекомбинантный аденовирус, несущий ген, кодирующий эндотелиальную синтазу оксида азота (AdCMVeNOS), и оценивали его влияние на легочную гипертензию, индуцированную артериовенозным шунтом. Результаты показали, что аденовирусно-опосредованный перенос гена эндотелиальной синтазы оксида азота в легкие кролика снижал повышенный уровень легочного артериального давления и легочного сосудистого сопротивления, связанного с высоким легочным кровотоком. В то же время системное сосудистое сопротивление не изменялось [55].

В исследовании NO-аспирина на клеточных линиях НМРЛ он значительно снижал уровень пролиферации клеток и их выживаемость, а также образование колоний. Кроме того, клетки с мутациями EGFR были более чувствительны к NO-аспирину по сравнению с клетками с EGFR-wt [56].

До 2014 г. оксид азота для ингаляций в России и за рубежом получали химическим синтезом на стационарных станциях, после чего баллоны со смесью NO и азота доставлялись в лечебные учреждения для проведения соответствующей терапии. Сложность доставки и хранения баллонного оборудования, а также ограниченный срок хранения затрудняли широкое применение NO-терапии в практической медицине.

### Терапия монооксидом азота в России

Во Всероссийском НИИ экспериментальной физики (РФЯЦ-ВНИИЭФ) создана технология синтеза оксида азота из окружающего воздуха путем окисления атмосферного азота в неравновесной плазме газового разряда. Данная технология отличается высокой точностью наработки и стабильным поддержанием концентрации оксида азота в дыхательной смеси. На основе этой технологии разработан и создан аппарат «Тианокс» для ингаляционной терапии оксидом азота. Аппарат позволяет синтезировать оксид азота непосредственно во время проведения терапии, добавлять его в дыхательную смесь пациента, контролировать и следить за концентрацией оксида азота в дыхательной смеси на постоянной основе [57–58]. Кроме того, создано устройство, которое позволяет осуществлять терапию оксидом азота при неинвазивной вентиляции легких портативными респираторами, что, несомненно, является плюсом для доступности лечения [59]. В одном из исследований аппарат «Тианокс» был изучен у кардиохирургических больных.

У пациентов с лёгочной гипертензией ( $n = 6$ ) было отмечено значимое снижение систолического давления в легочной артерии ( $p \leq 0,05$ ) и среднего давления в легочной артерии ( $p \leq 0,05$ ). У пациентов ( $n = 10$ ), подвергшихся длительной терапии (более 10 дней), также было отмечено возрастание конечно-диастолического объема сердца, уменьшение конечно-систолического объема, возрастание ударного объема сердца, рост фракции выброса левого желудочка. При интраоперационном применении аппарата ( $n = 40$ ) ингаляция NO приводила к значительному снижению среднего давления в легочной артерии на 18 % при сохранении сократительной функции левого желудочка. Таким образом, во всех трёх ситуациях применение «Тианокс» приводило к снижению давления в системе лёгочной артерии [60]. Также изучалось воздействие «Тианокса» на клиническое течение ХОБЛ. Участники исследования были разделены на две группы, в первой группе ежедневно в течение 90 минут проводилось лечение при помощи аппарата «Тианокс», в то время как в контрольной группе лечение проводилось согласно существующим рекомендациям. Результаты показали статистически значимые улучшения в основной группе, включая снижение среднего давления в легочной артерии, улучшение эластичности сосудов, уменьшение внутрилегочного шунта крови, повышение тонуса мелких артерий и увеличение толерантности к физической нагрузке.

### Заключение

Исходя из того, что оксид азота играет достаточно важную роль в процессе канцерогенеза, а также то, что высокие концентрации NO оказывают подавляющее действие на опухолевые клетки, можно предположить, что и газообразный NO, как и некоторые другие средства доставки оксида азота (например, его доноры), будет иметь определенный противоопухолевый эффект. Несмотря на большое количество публикаций по данной тематике, необходимо дальнейшее изучение противоопухолевого эффекта оксида азота, в частности в раке лёгкого. Кроме того, требуется исследование влияния данного соединения на функциональный статус пациентов, улучшение которого связано с увеличением общей выживаемости и качества жизни пациентов.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

#### Участие авторов

Гарифуллин А.И. — разработка дизайна научной работы, сбор и обработка материала, написание текста, интерпретация результатов;

Пикин О.В. — разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Рябов А.Б. — разработка концепции научной работы, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Александров О.А. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Агабекян Г.А. — сбор и обработка материала, написание текста, интерпретация результатов.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem J.* 1994;298(Pt 2)(Pt 2):249-58. doi:10.1042/bj2980249.
2. Alderton WK, Cooper CE, Knowles RG. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J.* 2001;357(Pt 3):593-615. doi:10.1042/0264-6021:3570593.
3. Choudhari SK, Chaudhary M, Bagde S, et al. Nitric oxide and cancer: a review. *World J Surg Oncol.* 2013;11:118. doi:10.1186/1477-7819-11-118.
4. Sharma JN, Al-Omran A, Parvathy SS. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2007;15(6):252-9. doi:10.1007/s10787-007-0013-x.
5. Cinelli MA, Do HT, Miley GP, et al. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev.* 2020;40(1):158-189. doi:10.1002/med.21599.
6. Zhan N, Wang C, Chen L, et al. S-nitrosylation targets GSNO reductase for selective autophagy during hypoxia responses in plants. *Mol Cell.* 2018;71(1):142-154.e6. doi:10.1016/j.molcel.2018.05.024.
7. Alimoradi H, Greish K, Gamble AB, et al. Controlled delivery of nitric oxide for cancer therapy. *Pharm Nanotechnol.* 2019;7(4):279-303. doi:10.2174/2211738507666190429111306.
8. Haddad IY, Crow JP, Hu P, et al. Concurrent generation of nitric oxide and superoxide damages surfactant protein A. *Am J Physiol.* 1994;267(3 Pt 1):L242-9. doi:10.1152/ajplung.1994.267.3.L242.
9. Liu S, Zhang Y, He X, et al. Signal processing and generation of bioactive nitric oxide in a model prototissue. *Nat Commun.* 2022;13(1):5254. doi:10.1038/s41467-022-32941-6.
10. Khan FH, Dervan E, Bhattacharyya DD, et al. The role of Nitric Oxide in cancer: master regulator or NOT? *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9393. doi:10.3390/ijms21249393.
11. Ichinose F, Roberts JD Jr, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation.* 2004;109(25):3106-11. doi:10.1161/01.CIR.0000134595.80170.62.
12. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation

- in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338(8776):1173-4. doi:10.1016/0140-6736(91)92033-x.
13. Nakane T, Esaki J, Ueda R, et al. Inhaled nitric oxide improves pulmonary hypertension and organ functions after adult heart valve surgeries. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;69(12):1519-1526. doi:10.1007/s11748-021-01651-z.
  14. Vannini F, Kashfi K, Nath N. The dual role of iNOS in cancer. *Redox Biol*. 2015;6:334-343. doi:10.1016/j.redox.2015.08.009.
  15. Fukumura D, Kloepper J, Amoozgar Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(5):325-340. doi:10.1038/nrclinonc.2018.29.
  16. Thomas DD, Ridnour LA, Isenberg JS, et al. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling. *Free Radic Biol Med*. 2008;45(1):18-31. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.03.020.
  17. Forrester K, Ambs S, Lupold SE, et al. Nitric oxide-induced p53 accumulation and regulation of inducible nitric oxide synthase expression by wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(6):2442-7. doi:10.1073/pnas.93.6.2442.
  18. Glockzin S, von Knethen A, Scheffner M, et al. Activation of the cell death program by nitric oxide involves inhibition of the proteasome. *J Biol Chem*. 1999;274(28):19581-6. doi:10.1074/jbc.274.28.19581.
  19. Boyd CS, Cadenas E. Nitric oxide and cell signaling pathways in mitochondrial-dependent apoptosis. *Biol Chem*. 2002;383(3-4):411-23. doi:10.1515/BC.2002.045.
  20. Li L, Zhang J, Block ER, Patel JM. Nitric oxide-modulated marker gene expression of signal transduction pathways in lung endothelial cells. *Nitric Oxide*. 2004;11(4):290-7. doi:10.1016/j.niox.2004.10.007.
  21. Chanvorachote P, Pongrakhananon V, Chunhacha P. Prolonged nitric oxide exposure enhances anoikis resistance and migration through epithelial-mesenchymal transition and caveolin-1 upregulation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:941359. doi:10.1155/2014/941359.
  22. Yongsanguanchai N, Pongrakhananon V, Mutirangura A, et al. Nitric oxide induces cancer stem cell-like phenotypes in human lung cancer cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;308(2):C89-100. doi:10.1152/ajpcell.00187.2014.
  23. Sanuphan A, Chunhacha P, Pongrakhananon V, et al. Long-term nitric oxide exposure enhances lung cancer cell migration. *Biomed Res Int*. 2013;2013:186972. doi:10.1155/2013/186972.
  24. Hirano S. In vitro and in vivo cytotoxic effects of nitric oxide on metastatic cells. *Cancer Lett*. 1997;115(1):57-62. doi:10.1016/s0304-3835(97)04706-x.
  25. Baritaki S, Huerta-Yepez S, Sahakyan A, et al. Mechanisms of nitric oxide-mediated inhibition of EMT in cancer: inhibition of the metastasis-inducer Snail and induction of the metastasis-suppressor RKIP. *Cell Cycle*. 2010;9(24):4931-40. doi:10.4161/cc.9.24.14229.
  26. Monteiro HP, Rodrigues EG, Amorim Reis AKC, et al. Nitric oxide and interactions with reactive oxygen species in the development of melanoma, breast, and colon cancer: A redox signaling perspective. *Nitric Oxide*. 2019;89:1-13. doi:10.1016/j.niox.2019.04.009.
  27. Calabrese V, Cornelius C, Rizzarelli E, et al. Nitric oxide in cell survival: a janus molecule. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(11):2717-39. doi:10.1089/ars.2009.2721.
  28. Okuda Y, Sakoda S, Fujimura H, et al. Nitric oxide via an inducible isoform of nitric oxide synthase is a possible factor to eliminate inflammatory cells from the central nervous system of mice with experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 1997;73(1-2):107-16. doi:10.1016/s0165-5728(96)00194-4.
  29. Vong LB, Nagasaki Y. Nitric Oxide nano-delivery systems for cancer therapeutics: advances and challenges. *Antioxidants*. 2020;9(9):791. doi:10.3390/antiox9090791.
  30. Maiuthed A, Ninsontia C, Erlenbach-Wuensch K, et al. Cytoplasmic p21 mediates 5-fluorouracil resistance by inhibiting pro-apoptotic Chk2. *Cancers*. 2018;10(10):373. doi:10.3390/cancers10100373.
  31. Scicinski J, Oronsky B, Ning S, et al. NO to cancer: The complex and multifaceted role of nitric oxide and the epigenetic nitric oxide donor, RRx-001. *Redox Biol*. 2015;1-8. doi:10.1016/j.redox.2015.07.002.
  32. Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:6049-6058. doi:10.2147/IJN.S140462.
  33. Kang R, Zhang L, Jiang L, et al. Effect of postharvest nitric oxide treatment on the proteome of peach fruit during ripening. *Postharvest Biology and Technology*. 2016;112:277-89. doi:10.1016/j.postharvbio.2015.08.017.
  34. Basudhar D, Glynn SA, Greer M, et al. Coexpression of NOS2 and COX2 accelerates tumor growth and reduces survival in estrogen receptor-negative breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(49):13030-13035. doi:10.1073/pnas.1709119114.
  35. Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, et al. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *Br J Cancer*. 1995;72(1):41-4. doi:10.1038/bjc.1995.274.
  36. Loibl S, von Minckwitz G, Weber S, et al. Expression of endothelial and inducible nitric oxide synthase in benign and malignant lesions of the breast and measurement of nitric oxide using electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Cancer*. 2002;95(6):1191-8. doi:10.1002/cncr.10817.
  37. Nakamura Y, Yasuoka H, Zuo H, et al. Nitric oxide in papillary thyroid carcinoma: induction of vascular endothelial growth factor D and correlation with lymph node metastasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(4):1582-5. doi:10.1210/jc.2005-1790.
  38. Heinecke JL, Ridnour LA, Cheng RY, et al. Tumor microenvironment-based feed-forward regulation of NOS2 in breast cancer progression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(17):6323-8. doi:10.1073/pnas.1401799111.
  39. Baltaci S, Orhan D, Göğüs C, et al. Inducible nitric oxide synthase expression in benign prostatic hyperplasia, low- and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *BJU Int*. 2001;88(1):100-3. doi:10.1046/j.1464-410x.2001.02231.x.
  40. Vahora H, Khan MA, Alalami U, et al. The Potential Role of Nitric Oxide in Halting Cancer Progression Through Chemoprevention. *J Cancer Prev*. 2016;21(1):1-12. doi:10.15430/JCP.2016.21.1.1.
  41. Yu M, Lamattina L, Spoel SH, et al. Nitric oxide function in plant biology: a redox cue in deconvolution. *New Phytol*. 2014;202(4):1142-1156. doi:10.1111/nph.12739.
  42. Stewart VC, Sharpe MA, Clark JB, et al. Astrocyte-derived nitric oxide causes both reversible and irreversible damage to the neuronal mitochondrial respiratory chain [Internet]. *J Neurochem* [cited 2023 Feb 10]. 2000;75(2):694-700. doi:10.1046/j.1471-4159.2000.0750694.x. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1471-4159.2000.0750694.x>

43. Soni Y, Softness K, Arora H, et al. The Yin Yang role of nitric oxide in prostate cancer. *Am J Mens Health*. 2020;14(1):1557988320903191. doi:10.1177/1557988320903191.
44. Wang J, Vine CE, Balasiny BK, et al. The roles of the hybrid cluster protein, Hcp and its reductase, Hcr, in high affinity nitric oxide reduction that protects anaerobic cultures of *Escherichia coli* against nitrosative stress. *Mol Microbiol*. 2016;100(5):877-92. doi:10.1111/mmi.13356.
45. Liu WZ, Kong DD, Gu XX, et al. Cytokinins can act as suppressors of nitric oxide in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(4):1548-53. doi:10.1073/pnas.1213235110.
46. Sugita H, Kaneki M, Tokunaga E, et al. Inducible nitric oxide synthase plays a role in LPS-induced hyperglycemia and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(2):E386-94. doi:10.1152/ajpendo.00087.2001.
47. Mintz J, Vedenko A, Rosete O, et al. Current Advances of Nitric Oxide in Cancer and Anticancer Therapeutics. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(2):94. doi:10.3390/vaccines9020094.
48. Liu PF, Zhao DH, Qi Y, et al. The clinical value of exhaled nitric oxide in patients with lung cancer. *Clin Respir J [Internet]*. 2018;12(1):23-30 [cited 2023 Feb 10]. doi:10.1111/crj.12471. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/crj.12471>
49. Donohue JF, Herje N, Crater G, et al. Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:745-51. doi:10.2147/COPD.S44552.
50. Masri F. Role of nitric oxide and its metabolites as potential markers in lung cancer. *Ann Thorac Med*. 2010;5(3):123-7. doi:10.4103/1817-1737.65036.
51. Colakogullari M, Ulukaya E, Yilmaztepe A, et al. Higher serum nitrate levels are associated with poor survival in lung cancer patients. *Clin Biochem*. 2006;39(9):898-903. doi:10.1016/j.clinbiochem.2006.06.008.
52. Fiorucci S, Antonelli E, Burgaud JL, et al. Nitric oxide-releasing NSAIDs: a review of their current status. *Drug Saf*. 2001;24(11):801-11. doi:10.2165/00002018-200124110-00002.
53. Bonavida B, Garban H. Nitric oxide-mediated sensitization of resistant tumor cells to apoptosis by chemo-immunotherapeutics. *Redox Biol*. 2015;6:486-494. doi:10.1016/j.redox.2015.08.013.
54. Remes A, Körbelin J, Arnold C, et al. Adeno-associated virus-mediated gene transfer of inducible nitric oxide synthase to an animal model of pulmonary hypertension. *Hum Gene Ther*. 2022;33(17-18):959-967. doi:10.1089/hum.2021.230.
55. Zhang F, Wu S, Lu X, et al. Gene transfer of endothelial nitric oxide synthase attenuates flow-induced pulmonary hypertension in rabbits. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(2):581-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.08.043.
56. Song J, Shi J, Dong D, et al. A new approach to predict progression-free survival in stage IV EGFR-mutant NSCLC patients with EGFR-TKI therapy. *Clin Cancer Res*. 2018;24(15):3583-3592. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-2507.
57. Буранов С.Н., Буянов А.Б., Воеводин С.В., и др. Аппарат для ингаляционной NO-терапии. Биорадикалы и антиоксиданты. 2016;3(3):225-226 [Buranov SN, Buyanov AB, Voevodin SV, et al. Apparatus for inhalation NO-therapy. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2016;3(3):225-226 (In Russ).].
58. Патент РФ на изобретение №2553290/ 10.06.15. Бюл. №16. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., Ширшин А.С. Устройство для получения окиси азота. [Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, Shirshin AS. Patent RUS №2553290/ 10.06.15. Byul. №16. Nitrogen oxide generator system. (In Russ.)]. [cited 2023 Mar 15] Available from: <https://patents.google.com/patent/RU2553290C1/ru>.
59. Патент РФ на изобретение №211864/ 24.06.22. Бюл. № 18. Каменщиков Н.О. Устройство дыхательного контура для проведения неинвазивной вентиляции легких портативными респираторами при терапии оксидом азота. [Kamenshchikov NO. Patent RUS №211864/ 24.06.22. Byul. № 18. Breathing circuit device for non-invasive lung ventilation with portable respirators during nitric oxide therapy. (In Russ.)]. [cited 2023 Mar 15] Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48777013>.
60. Буранов С.Н., Карелин В.И., Селемир В.Д., и др. Аппарат ингаляционной терапии оксидом азота «Тианокс» и первый опыт его клинического применения в кардиохирургии. Научно-образовательная конференция «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии»; Март 30-31, 2018; Санкт Петербург. [Buranov SN, Karelin VI, Selemir VD, et al. Tianox nitric oxide inhalation therapy device and the first experience of its clinical use in cardiac surgery. Scientific and Educational Conference «Current Issues and Innovative Technologies in Anaesthesiology and Resuscitation»; 2018: 30-31; Saint-Petersburg. (In Russ.)]. [cited 2023 Mar 15] Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36619751>.

Поступила в редакцию 20.02.2023  
 Прошла рецензирование 25.03.2023  
 Принята в печать 20.04.2023

#### Сведения об авторах

\*Гарифуллин Айрат Ильдарович, garifullin.airat@gmail.com.

Пикин Олег Валентинович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>.

Рябов Андрей Борисович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>.

Александров Олег Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>.

Агабекян Гор Араикович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7893-4880>.

\*Garifullin Airat Ildarovich, garifullin.airat@gmail.com.

Pikin Oleg Valentinovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>.

Ryabov Andrei Borisovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>.

Aleksandrov Oleg Aleksandrovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>.

Agabekyan Gor Araikovich, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7893-4880>.