



INFLUENCE OF PULMONARY FIBROSIS CAUSED BY NITROGEN DIOXIDE ON THE MORPHOLOGICAL PARAMETERS OF THE ESOPHAGUS WALLS AND THEIR CORRECTION

Barnoev Rustam Istamovich

Bukhara State Medical Institute

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14350252>

ARTICLE INFO

Received: 05th December 2024

Accepted: 09th December 2024

Online: 10th December 2024

KEYWORDS

Pulmonary fibrosis, esophageal wall, histological, morphometric, histochemical and immunocytochemical methods.

ABSTRACT

This article examines changes in digestive function in people with pulmonary fibrosis. In addition, this work examined residual changes in esophageal morphology caused by stressful situations, that is, morphological changes in the esophageal wall at different stages of pulmonary fibrosis.

ВЛИЯНИЕ ЛЕГОЧНОГО ФИБРОЗА, ВЫЗВАННОГО ДИОКСИДОМ АЗОТА, НА МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СТЕНОК ПИЩЕВОДА И ИХ КОРРЕКЦИЮ

Барноев Рустам Истамович

Бухарский государственный медицинский институт

<https://doi.org/10.5281/zenodo.14350252>

ARTICLE INFO

Received: 05th December 2024

Accepted: 09th December 2024

Online: 10th December 2024

KEYWORDS

Фиброз легких, стенка пищевода, гистологические, морфометрические, гистохимические и иммуноцитохимические методы.

ABSTRACT

Данная статья посвящена изучению изменений пищеварительной функции у людей с легочным фиброзом. Кроме того, в данной работе были изучены остаточные изменения морфологии пищевода, вызванные стрессовыми ситуациями, то есть морфологические изменения в стенке пищевода на разных стадиях легочного фиброза.

Известно, что оксид азота является аутокринным и паракринным медиатором, способным влиять на метаболические процессы в клетках. ОА, как мощный эндогенный вазодилататор, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления и коагуляции крови. Он функционирует в центральной и вегетативной нервной системе. По эфферентным нервам этот агент регулирует деятельность органов дыхательной системы, ЖКТ и мочеполовой системы. ОА подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, снижение его активности



вызывает вазоконстрикцию и тромбоз. Реакция ОА с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов - нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации ОА в организме. В ответ на физическую и химическую стимуляцию в сосудистом эндотелии повышается образование ОА под влиянием ацетилхолина, брадикинина, 5-гидрокситриптамина, адениловых нуклеотидов. Участие синтазы ОА в сосудистой регуляции сопряжено с сосудорасширяющим эффектом. В гладкомышечных клетках увеличивается концентрация цГМФ, что снижает уровень внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению клетки и вызывает вазодилатацию. Сигнал ОА может имитироваться органическими нитратами, которые используются для лечения стенокардии, инфаркта миокарда и недостаточности сердца. Кроме роли вазодилататора, ОА выполняет функцию нейротрансммиттера и играет важную роль в долговременном потенцировании памяти нейронов, ингибирует адгезию форменных элементов крови к эндотелию, угнетает агрегацию и секрецию тромбоцитов. При гипертензии, страдает функция эндотелия резистивных артерий, снижается регулирующее влияние ОА на сосудистый тонус и адгезию тромбоцитов к эндотелию. Эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) тесно связан с функцией ОА. Известно, что АПФ является ключевым при образовании ангиотензина II (АТ-II). Биосинтез АПФ и уровень АТ-II контролируются глюкокортикоид-рецепторным механизмом. Глюкокортикоиды также ингибируют транскрипцию синтазы ОА. Обнаружена функциональная взаимосвязь АТ-II с расслабляющим сосуда фактором. Показано, что он активирует эндотелиальную синтазу ОА. Ингибиторы АПФ повышают содержание ОА в венечных артериях и аорте. Активированные цитокинами макрофаги продуцируют высокие концентрации ОА, которые проявляют прямое цитотоксическое и иммуногенное действие. Под влиянием ОА происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и развитие воспалительной реакции. При этом ОА соединяется с супероксидом, образует пероксинитрит анион, который индуцирует повреждение ДНК и мутацию, участвует в реализации окислительного стресса (ОС). Патогенетический механизм ОС характеризуется снижением уровня АТФ, повышением содержания гипоксантина, ксантиоксидазы. В условиях гипоксии при восстановлении кровотока происходит приток кислорода и кальция, что увеличивает синтез свободных радикалов. Синтаза ОА в оксидантной среде ускоряет их образование, генерирует перекиси липидов. Эти события запускают дальнейшую экспрессию синтазы ОА, адгезивных молекул и выделение фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, тромбоксана А₂ и прочих индукторов воспалительного процесса (ВП). Нейтрофилы активируются, прилипают к эндотелию, генерируют супероксидные анионы и ОА, сопряжено индуцируя некроз тканей. Следовательно, ОА, являясь одним из ключевых звеньев в патофизиологии ОС, играет важную роль в патогенезе многих экстремальных состояний, в том числе и септического шока. Он оказывает защитный антибактериальный эффект, включает устойчивую вазодилатацию, гипотензию.

При септическом шоке установлено значительное повышение сывороточной концентрации нитрита и нитрата, которая положительно коррелировала с



содержанием эндотоксина в крови и отрицательно - с гемодинамическими нарушениями. Воспалительная реакция тесно коррелирует с уровнем конечных продуктов ОА, что играет важную роль в высвобождении ИЛ-1, 6, 8 и других индукторов ВП. Определение ОА в крови больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, характеризующимися выраженной воспалительной реакцией, свидетельствует о значительном повышении его уровня по сравнению с контролем. Уровни ОА, ИЛ-6, ФНО α существенно выше в активной фазе ВП, чем при ремиссии. Повышение уровня ОА может быть одной из причин спонтанного кровотечения при уремии, поскольку он ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, а ингибирование синтазы ОА при хронической почечной недостаточности полностью нормализует параметры свертывающей системы крови. При лечении заболеваний, характеризующихся избытком ОА в крови, в комплексную терапию включаются препараты, ингибирующие активность синтазы ОА. Клиническое применение получили аналоги L-аргинина. Глюкокортикоиды ингибируют транскрипцию синтазы ОА и снижают содержание конечных метаболитов ОА в крови, что, и определяет их высокую терапевтическую активность при состояниях, характеризующихся гиперпродукцией ОА.

Экзогенные источники NO представляют собой мощный способ восполнения NO, когда организм не может вырабатывать достаточно для нормальных биологических функций. Некоторые эндогенные соединения могут действовать как NO-доноры или вызывать NO-подобные реакции *in vivo*. Нитроглицерин и амилнитрит служат сосудо расширяющими средствами, поскольку в организме они превращаются в оксид азота. Сосудо расширяющий антигипертензивный препарат миноксидил содержит фрагмент NO и может действовать как агонист NO. Аналогичным образом, цитрат Силденафила, широко известный под торговым названием *Viagra*, стимулирует эрекцию в первую очередь за счет усиления передачи сигналов по пути оксида азота. Яркими примерами являются S-нитрозотиолы, некоторые органические нитраты, нитрозилированные металлокомплексы, динитрозильные комплексы железа (DNIC) и даже нитрит-анионы (NO $_2^-$)

Высокое потребление соли снижает выработку NO у пациентов с эссенциальной гипертензией, хотя биодоступность остается нерегулируемой.

Диетический нитрат также является важным источником оксида азота у млекопитающих. Зеленые листовые овощи и некоторые корнеплоды (например, свекла) содержат высокие концентрации нитратов.^[10] При употреблении в пищу и всасывании в кровоток нитрат концентрируется в слюне (примерно в 10 раз) и восстанавливается до нитрита на поверхности языка с помощью биопленки синантропных факультативно-анаэробных бактерий.^[11] Этот нитрит проглатывается и вступает в реакцию с кислотой и восстанавливающими веществами в желудке (такими как аскорбат) с образованием высоких концентраций оксида азота. Считается, что целью этого механизма образования NO является как стерилизация проглоченной пищи (для предотвращения пищевого отравления), так и поддержание кровотока в слизистой оболочке желудка.



Путь нитрат-нитрит-оксид азота повышает уровень оксида азота за счет последовательного снижения содержания пищевых нитратов, полученных из продуктов растительного происхождения.^[13] Было показано, что богатые нитратами овощи, в частности листовая зелень, такая как шпинат и руккола, а также свекла, повышают кардиопротекторные уровни оксида азота с соответствующим снижением артериального давления у лиц с предгипертензией. Для выработки организмом оксида азота по нитрат-нитритно-оксидному пути восстановление нитрата до нитрита (с помощью нитратредуктазы, бактериального фермента) происходит во рту бактериями-комменсалами, что является обязательным и необходимым этапом.^[16] Мониторинг состояния оксида азота с помощью анализа слюны обнаруживает биоконверсию нитрата растительного происхождения в оксид азота. Повышение уровня слюны указывает на диеты, богатые листовыми овощами, которые часто присутствуют в антигипертензивных диетах, таких как диета DASH. Оральный антисептик для полоскания рта устраняет эффекты пищевых нитратов, снижающие кровяное давление, за счет уничтожения нитратредуцирующих бактерий.

Считается, что связанный механизм защищает кожу от грибковых инфекций, когда нитраты в поту восстанавливаются до нитритов кожными комменсальными организмами, а затем до NO на слегка кислой поверхности кожи. Альтернативным способом нитрит-анионы на коже, находящейся на солнце, могут подвергаться фотолизу до свободных радикалов оксида азота под действием UVA на солнечном свете.^[19] Этот механизм может вызывать значительные изменения в системном кровообращении у людей и использоваться в терапевтических целях.

Индукцируемый путь (iNOS) синтеза оксида азота в фагоцитах может генерировать большое количество NO, которое запускает апоптоз и убивает другие клетки. Исследования in vitro показывают, что зависящая от фагоцитов генерация NO в концентрациях, превышающих 400-500 нМ, запускает апоптоз в близлежащих клетках и что этот эффект может действовать аналогично специализированным медиаторам, способствующим рассасыванию, для ослабления и обращения вспять воспалительных реакций путем нейтрализации, а затем ускорения выведения провоспалительных клеток из воспаленных тканей. Однако роль NO в воспалении сложна, поскольку модельные исследования с участием вирусной инфекции предполагают, что этот газообразный медиатор также может способствовать воспалению.

В ответ многие бактериальные патогены выработали механизмы устойчивости к оксиду азота.^[41] Поскольку оксид азота может лужить *инфламмометром* (измерителем воспаления) при таких состояниях, как астма, возрос интерес к спользованию выдыхаемого оксида азота в качестве дыхательного теста при заболеваниях с воспалением дыхательных путей. Пониженные уровни выдыхаемого NO были связаны с воздействием загрязнения воздуха у велосипедистов и курильщиков, но, в целом, уровни выдыхаемого оксида азота связаны с воздействием загрязнения воздуха.

В клетках два широких класса реакций оксида азота включают S-нитрозирование тиолов и нитрозилирование некоторых металлоэнзимов.



S-нитрозирование включает (обратимое) превращение тиоловых групп, включая остатки цистеина в белках, с образованием S-нитрозотиолов (RSNOs). S-нитрозирование - это механизм динамической посттрансляционной регуляции большинства или всех основных классов белков.

Оксид азота преобразуется в ион переходного металла, такой как железо или медь, образуя нитрозильные комплексы металлов. Типичные случаи включают нитрозилирование гемовых белков, таких как цитохромы, тем самым отключая нормальную ферментативную активность фермента. Нитрозилированное двухвалентное железо особенно стабильно. Гемоглобин является ярким примером гем-белка, который может быть модифицирован NO как путем прямой атаки NO, так и, независимо, посредством атаки S-нитрозотиолами, включая перенос NO из S в Fe.

Железосодержащие белки рибонуклеотидредуктаза и аконитаза деактивируются. Было продемонстрировано, что NO активирует NF- κ B в мононуклеарных клетках периферической крови фактор транскрипции в экспрессии гена iNOS в ответ на воспаление. Хотя NO влияет на многие металлопротеины, он делает это путем их дезактивации.

Гуанилатциклаза является ключевым компонентом известных свойств NO, расслабляющих гладкую мускулатуру. Это гемсодержащий фермент, на который действует NO, который связывается с гемом.^[47] Cyclic-GMP активирует протеинкиназу G, которая вызывает обратный захват Ca^{2+} и открытие активируемых кальцием калиевых каналов. Падение концентрации Ca^{2+} гарантирует, что киназа с легкой цепью миозина (MLCK) больше не сможет фосфорилировать молекулу миозина, тем самым останавливая перекрестно-мостиковый цикл и приводя к расслаблению гладкомышечных клеток.

Оксид азота расширяет кровеносные сосуды, повышая кровоснабжение и снижая кровяное давление. И наоборот, он помогает защитить ткани от повреждений из-за низкого кровоснабжения. Также являясь нейромедиатором, оксид азота действует в нитергических нейронах, активен в гладких мышцах, в избытке встречается в желудочно-кишечном тракте и эректильной ткани. Силденафил (Виагра) ингибирует фермент фосфодиэстеразу PDE5, который увеличивает концентрацию цГМФ за счет ингибирования превращения в GMP.

Оксид азота (NO) способствует гомеостазу сосудов, подавляя сокращение и рост гладкой мускулатуры сосудов, агрегацию тромбоцитов и адгезию лейкоцитов к эндотелию. У людей с атеросклерозом, диабетом или гипертонией часто наблюдаются нарушения проводящих путей NO.

Оксид азота (NO) является медиатором расширения сосудов в кровеносных сосудах. Он индуцируется несколькими факторами, и после синтеза eNOS он приводит к фосфорилированию нескольких белков, которые вызывают расслабление гладкой мускулатуры. Сосудорасширяющее действие оксида азота играет ключевую роль в почечном контроле гомеостаза внеклеточной жидкости и имеет важное значение для регуляции кровотока и артериального давления. NO также играет роль в эрекции полового члена и клитора.



Оксид азота также действует на сердечную мышцу, снижая сократимость и частоту сердечных сокращений. NO способствует регуляции сократимости сердца. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) связана с дефектами генерации или действия NO.

В растениях оксид азота может вырабатываться любым из четырех путей: (i) L-аргининзависимой синтазой оксида азота, (хотя существование гомологов NOS животных в растениях обсуждается), (ii) связанной с плазматической мембраной нитратредуктазой, (iii) митохондриальной цепью переноса электронов или (iv) неферментативными реакциями. Это сигнальная молекула, действующая в основном против окислительного стресса, а также играет роль во взаимодействии с патогенами растений. Было показано, что обработка срезанных цветов и других растений оксидом азота увеличивает время до увядания.

У растений NO также регулирует некоторое взаимодействие растения с патогеном, стимулирование реакции гиперчувствительности растений, симбиоз (например, с организмами в азотфиксирующих корневых клубеньках), развитие боковых и придаточных корней и корневых волосков, а также контроль раскрытия устьиц. Известно, что оксид азота вырабатывается клеточными органеллами, включая митохондрии, пероксисомы и хлоропласты. Он играет роль в реакции антиоксидантов и активных форм кислорода.

Восприятие оксида азота растениями опосредуется правилом N-конца протеолиза и контролирует реакции на абиотический стресс, такие как гипоксия, вызванная наводнением, солевой стресс и засуху.

Взаимодействия оксида азота были обнаружены в сигнальных путях растительных гормонов, таких как ауксин, этилен, Абсцизовая кислота и цитокинин.

Атмосферный оксид азота может проникать в устьица большинства сосудистых видов и может оказывать различные эффекты, от появления пятен на листьях до задержки роста и некроза.

Кровососущие насекомые используют расширение сосудов, вызванное NO, для обеспечения своей кровяной пищи. К этим насекомым относятся *Cimex lectularius* (постельный клоп) и *Rhodnius prolixus* (целующийся клоп). Эти насекомые выделяют NO из своего носителя нитрофорина, который содержится в их слюне.

Хотя обычно известно, что оксид азота останавливает рост бактерий как часть иммунного ответа, в одном случае NO защищает бактерию. Бактерия *Deinococcus radiodurans* может выдерживать экстремальные уровни радиоактивности и другие стрессы. В 2009 году сообщалось, что оксид азота играет важную роль в восстановлении этих бактерий после радиационного воздействия: газ необходим для деления и размножения после восстановления повреждения ДНК. Был описан ген, который увеличивает выработку оксида азота после ультрафиолетового излучения, и в отсутствие этого гена бактерии все еще были способны восстанавливать повреждения ДНК, но не росли.

В Европейском союзе оксид азота в сочетании с вентиляционной поддержкой и другими соответствующими активными веществами указывается:



- для лечения новорожденных на сроке беременности ≥ 34 недель с гипоксической дыхательной недостаточностью, связанной с клиническими или эхокардиографическими признаками легочной гипертензии, с целью улучшения оксигенации и уменьшения потребности в экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО);
- в рамках лечения пери- и послеоперационной легочной гипертензии у взрослых и новорожденных, младенцев и малышей ясельного возраста, детей и подростков в возрасте 0-17 лет в сочетании с операцией на сердце, с целью избирательного снижения давления в легочной артерии и улучшения функции правого желудочка и насыщения кислородом.

В Соединенных Штатах показано улучшение оксигенации и снижение потребности в экстракорпоральной мембранной оксигенации у доношенных и ближайших (> 34 недель беременности) новорожденных с гипоксической дыхательной недостаточностью, связанной с клиническими или эхокардиографическими признаками легочной гипертензии, в сочетании с вентиляционной поддержкой и другими соответствующими средствами.

Наиболее распространенные побочные эффекты включают тромбоцитопению (низкое количество тромбоцитов в крови), гипокалиемию (низкий уровень калия в крови), гипотензию (низкое кровяное давление), ателектаз (разрушение всего легкого или его части) и гипербилирубинемия (высокий уровень билирубина в крови).

Смеси оксида азота / кислорода используются в реанимации для стимулирования расширения капилляров и легких при лечении первичной легочной гипертензии у новорожденных^{[86][87]} и аспирации после мекония, связанной с врожденными дефектами. Часто это газовая смесь последнего средства перед использованием экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Терапия оксидом азота потенциально может значительно повысить качество жизни и, в некоторых случаях, спасти жизни младенцев, подверженных риску легочно-сосудистых заболеваний.

У людей с сахарным диабетом обычно уровень оксида азота ниже, чем у пациентов без диабета.^[89] Уменьшение поступления оксида азота может привести к повреждению сосудов, такому как эндотелиальная дисфункция и воспаление сосудов. Повреждение сосудов может привести к снижению притока крови к конечностям, в результате чего у больных сахарным диабетом повышается вероятность развития невропатии и незаживающих язв, а также повышается риск ампутации нижних конечностей.

Основное применение имеет форму нитроглицерина в виде таблеток или жидких аэрозолей, который в качестве пролекарства денитрируется и высвобождает активный метаболит оксид азота (NO). Как и в случае со всеми добавками оксида азота, реакция непродолжительна, потому что, как обычно вырабатываемый механизм внутреннего физиологического контроля, повышенные концентрации приводят к увеличению скорости выведения, что является причиной того, что эффективность длительного применения нитроглицерина для расширения сосудов сводится на нет по прошествии нескольких часов или дней. В Соединенных Штатах постоянное прямое применение



оксида азота разрешено только для новорожденных. В условиях отделения интенсивной терапии у взрослых вдыхаемый NO может улучшить гипоксемию при остром повреждении легких, остром респираторном дистресс-синдроме и тяжелой легочной гипертензии, хотя эффекты кратковременны и нет исследований, демонстрирующих улучшение клинических результатов. Он используется на индивидуальной основе в отделениях интенсивной терапии в качестве дополнения к другим окончательным методам лечения обратимых причин гипоксемического респираторного дистресса.

Оксид азота всасывается системно после вдоха. Большая его часть проходит через легочное капиллярное русло, где соединяется с гемоглобином, который на 60-100% насыщен кислородом.

Нитрат был идентифицирован как преобладающий метаболит оксида азота, выводимый с мочой, на долю которого приходится >70% вдыхаемой дозы оксида азота. Нитрат выводится почками из плазмы со скоростью, приближающейся к скорости клубочковой фильтрации.

Оксид азота считается антиангинозным препаратом: он вызывает расширение сосудов, что может помочь при ишемической боли, известной как стенокардия, за счет уменьшения нагрузки на сердце. Расширяя артерии, препараты оксида азота снижают артериальное давление и давление наполнения левого желудочка. Оксид азота может способствовать реперфузионному повреждению, когда избыточное количество, образующееся во время реперфузии (после периода ишемии), вступает в реакцию с супероксидом с образованием повреждающего кислителя пероксинитрита. Напротив, было показано, что вдыхаемый оксид азота способствует выживанию и выздоровлению после отравления паракватом, который производит супероксид, повреждающий легочную ткань, и препятствует метаболизму NOS.

References:

1. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М: Анахарсис, 2009. 184с.
2. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Эволюция представлений о роли нарушений двигательной функции пищевода в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол.–2010.№2.–С.13–20.
3. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс–эзофагита // МЖ Фарматека №1. Гастроэнтерология. 2006.С.22–27.
4. Звенигородская Л.А., Бондаренко Е.Ю., Хомерики С.Г. Клинико–морфологические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с абдоминальным ожирением // Consilium medicum. 2010. №8. Т. 12.С.5–10.
5. Калинин А.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: Диагностика, терапия, профилактика // Фарматека. 2003. №7. С. 1–9.
6. Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Фармакотерапия в гастроэнтерологии. №1, 2008. С. 2–8.



7. Маев И.В., Казюлин А.Н., Бусарова Г.А. и др. Особенности метаболизма оксида азота при ГЭРБ // Рос.ж-л гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. №5. С. 8.
8. Остапенко В.А., Ахмедов В.А., Буянова С.С., Турилова Н.С. Современные взгляды на механизмы формирования и диагностику ГЭРБ // Экспер. и клин. гастроэнтер. № 1. 2002. С. 19–23.
9. Сисенкова А.Ю., Ходасевич Л.С. Патогенез и пат. анатомия ГЭРБ // Архив патологии. №3. 2008. Т.70. С. 53–58.
10. Festa A.D., Adostino R. et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation // Int. J. Obesity. 2001. P. 1407–15.
11. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови // Клин. лаб. диагн. № 6. 2005. С.15–18.
12. Casselbrant A., Peterson A. Oesophageal intraluminal nitric oxide facilitates the acid Induced oesophag salivary reflex. Scand. J. Gastroenterol. 2003. 38,235–238.