

## РОЛЬ НИТРОЗАТИВНОГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ, ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ И БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Лацерус К.В.<sup>1</sup>, Корнякова В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### Автор, ответственный за переписку:

Корнякова Вера Валерьевна, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, [bbk\\_2007@inbox.ru](mailto:bbk_2007@inbox.ru).

**Резюме.** Целью обзора явилось установление роли нитрозативного стресса в развитии патологических состояний. Данный литературный обзор включает в себя сведения о значении нитрозативного стресса в развитии ряда патологических состояний. В частности, нитрозативный стресс играет важную роль в развитии хронических и дегенеративных заболеваний, таких состояний как рак, артрит, аутоиммунные расстройства, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, расстройства психики, глаукомы, атеросклероза, нарушении функции печени, эндометриозе, астме и хронической обструктивной болезни легких. Нитрозативный стресс характерен для бронхоэктатической болезни, активного легочного саркоидоза, и фиброзирующего альвеолита. По маркерам нитрозативного стресса можно выявить реакцию отторжения аллотрансплантата легких. В обзоре представлены сведения о маркерах нитрозативного стресса, о его влиянии на организм человека, а именно на развитие и течение заболеваний. В ходе проведения литературного обзора также выяснена связь между нитрозативным и оксидативным стрессом. Нитрозативный и окислительный стресс выступают как специфическое патогенетическое звено в развитии анемии, инфекционный заболеваний пищеварительной системы, повреждениях печени, болезни Паркинсона. Маркерами инициации окислительного стресса являются супероксид анион радикал, гидроксильный радикал, пероксильный радикал и другие. В процессе реакций окислительного стресса образуются продукты активных форм кислорода, например, пероксид водорода и липопероксиды, появление которых отражает степень интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Проведенный анализ литературы важен для понимания роли нитрозативного стресса в развитии патологического процесса. Сделан вывод о том, что нитрозативный стресс играет одну из ведущих ролей в появлении различных заболеваний, а его маркерами являются оксид азота, диоксид азота, пероксинитрит, нитротирозин. Ранняя диагностика нитрозативного стресса по выявленным маркерам позволит своевременно начать терапию выявленной патологии. Обнаружена взаимосвязь между протеканием окислительного и нитрозативного стрессов при патологических состояниях, данные механизмы задействованы в развитии хронических заболеваний.

**Ключевые слова:** нитрозативный стресс, оксидативный стресс, реактивные формы азота, оксид азота, свободные радикалы.

### Список сокращений:

RNS - реактивные формы азота

NO - оксид азота

PARP - поли(АДФ-рибоза)полимераза

НГрЕФ - сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

АФК - активные формы кислорода

O<sub>2</sub> – - супероксид анион радикал

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - пероксид водорода

ПБЦ - первичный билиарный цирроз

БП - болезнь Паркинсона

**Введение.** Нитрозативным стрессом называют повреждения, возникающие в организме вследствие воздействия реактивных форм азота. Поскольку RNS могут серьезно повредить важные биомолекулы, существуют эндогенные механизмы нейтрализации RNS. Однако вклад клеточного метаболизма в противодействие нитрозативному стрессу изучен недостаточно.

Оксид азота (NO) - это газообразный свободный радикал, которому в живых организмах отведено несколько важных ролей. NO участвует в широком диапазоне паракринных и молекулярных сетей межклеточной сигнализации: регуляции тонуса сосудов, межклеточной коммуникации, модуляции нейротрансмиссии, иммунной цитотоксичности, секреции медиаторов и гормонов, а также является важной сигнальной молекулой в регуляции процессов воспаления. Фармакологическая модуляция уровней NO в различных тканях имеет значительную терапевтическую ценность. NO генерируется синтазами в большинстве типов клеток путем ферментативных, а также неферментативных реакций. Измерение NO технически затруднено из-за его быстрых химических реакций с широким спектром молекул, таких как свободные радикалы, металлы, тиолы и др. NO является активным участником процессов пролиферации и апоптоза, обладая уникальной способностью его инициирования [3,6].

Нитрозативный стресс возникает, когда выработка RNS превосходит способность организма нейтрализовать их. RNS способны повредить нуклеиновые кислоты, липиды и аминокислоты. Они разрушают белки, содержащие кластеры Fe-S, переходные металлы, геммы, тиолы и тирозильные группы. Иницируемые RNS

модификации подавляют основной клеточный метаболизм, приводят к необратимым повреждениям и, в конечном итоге, к гибели организма. Следовательно, можно предположить, что нитрозативный стресс считается основной причиной множества заболеваний, патологических состояний, а также инициируется при стрессовых состояниях, что и позволяет говорить об актуальности темы исследования.

Целью обзора явилось установление роли нитрозативного стресса в развитии патологических состояний. В задачи литературного обзора включены: 1. оценить роль нитрозативного стресса в развитии заболеваний; 2. установить маркеры нитрозативного стресса; 3. выявить взаимосвязь между нитрозативным и оксидативным стрессом в развитии различных патологических состояний.

В ходе данного исследования использовались теоретические методы сбора информации, а именно анализ научной литературы с использованием платформы eLibrary, базы данных Scopus, WoS.

**Основная часть.** Нитрозативный стресс играет важную роль в развитии хронических и дегенеративных заболеваний, таких патологических состояний как рак, артрит, аутоиммунные расстройства, сердечно-сосудистые и нейродегенеративные заболевания, старения [18,20,21], расстройствах психики [7,13,17,19], атеросклерозе [15] и других патологических состояниях [14,22,23,24]. Известно, что от интенсивности нитрозативного стресса зависят развитие и прогрессирование, а также тактика лечения опухолей. Он проявляет себя как отрицательный или положительный регулятор апоптоза. При нормальных показателях уровня NO происходит ингибирование многочисленных сигнальных путей в здоровых и опухолевых клетках. Высокие

концентрации NO обычно способствуют апоптозу, т.е. проявляют цитотоксичность. Кроме того, микроокружение опухоли, в котором преобладают низкие уровни кислорода и глюкозы, может быть более чувствительным к высоким уровням NO, чем нормальные ткани. Известно, что индуцируемая изоформа синтазы оксида азота индуцируется цитокинами, а эндотелиальная форма приводит к вазодилатации. При этом предполагается, что в случае увеличения экспрессии индуцируемой изоформы синтазы оксида азота в сосудах эндометрия эти изменения следует объяснять влиянием цитокинов; в случае увеличения экспрессии эндотелиальной формы - суммарным эффектом вазодилатации сосудов.

При неактивной форме эндометриоза содержание синтазы оксида азота в крови и перитонеальной жидкости находится в пределах нормы, а при активной форме эндометриоза повышено в 4,2 раза в крови и в 8,03 раза в перитонеальной жидкости по сравнению с показателями у пациенток контрольной группы. Эти данные свидетельствуют о том, что наибольшее содержание синтазы оксида азота выявлено в перитонеальной жидкости при активной перитонеальной форме эндометриоза. Учитывая, что в перитонеальной жидкости наблюдается увеличение уровня интерлейкина IL-6 при перитонеальной форме эндометриоза, следует полагать, что данные процессы индуцированы повышенным содержанием IL-6.

Накопление синтаз оксида азота в перитонеальной жидкости и повышение экспрессии индуцируемой изоформы в сосудах эктопического эндометрия, несомненно, создают условия воздействия NO на подлежащие органы и ткани. К числу результатов такого воздействия следует отнести пролиферативную активность и апоптоз. В ходе исследования показано, что при активной перитонеальной форме эндометриоза в эктопическом и эндометриальном эндометрии наблюдается превалирование ингибиторов апоптоза над активаторами, при неактивной форме — превалирование активаторов над ингибиторами. Учитывая, что

активная форма эндометриоза характеризуется повышением индуцируемой изоформы синтазы оксида азота в эпителии желез и эндотелии сосудов, можно утверждать, что такое воздействие осуществляется не только на процесс апоптоза, но и на пролиферативный потенциал тканей [26].

В данном исследовании авторы посчитали доказанным предположение о роли накопления газотрансмиттера NO в перитонеальной жидкости за счет воспаления в микроокружении и увеличения содержания в тканях IL-6. В результате этих процессов усиливается пролиферативный потенциал и снижается апоптоз клеток эпителия желез эктопического эндометрия. Источником NO является повышенная экспрессия индуцируемой изоформы синтазы оксида азота в эндотелии сосудов эктопического эндометрия. Эти данные согласуются с исследованиями, демонстрирующими, что перитонеальная форма эндометриоза связана с повторными воспалительными изменениями в брюшной полости. Цитокины и синтазы оксида азота действуют совместно, способствуя поддержанию хронического воспаления.

Также авторы этого исследования посчитали возможным предположить, что повышенная экспрессия индуцируемой изоформы синтазы оксида азота при активной форме эндометриоза приводит к повышению уровня NO и усилению его цитотоксического воздействия. Следовательно, высокие концентрации оксида азота могут вызывать гибель клеток в эктопическом эндометрии при активной перитонеальной форме эндометриоза, несмотря на повышение пролиферативной активности и снижение показателей апоптоза. Эти данные согласуются с мнением D. Hirst и T. Robson о влиянии NO на эффективность лечения рака [10].

В современной литературе активно обсуждается роль нитрозативного стресса в патогенезе диабетической сосудистой дисфункции. Продемонстрировано образование нитротирозина в тканях больных диабетом [11,12 29]. В 2002 году изучена взаимосвязь между активацией

PARP, нитрозативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией у людей с диабетом. Был проведен иммуногистохимический анализ образцов биопсии кожи предплечья пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и пациентов с диабетом 2 типа. Результаты этого исследования продемонстрировали, что процент PARP-положительных ядер эндотелия был выше в группе пациентов с диабетом по сравнению с контрольной группой. Кроме того, наблюдались значительные корреляции между процентом PARP-положительных ядер эндотелия и уровнем глюкозы в крови натощак, кровотоком в коже в состоянии покоя, максимальной вазодилататорной реакцией кожи на ионофорез ацетилхолина (что указывает на эндотелий-зависимую вазодилатацию) и интенсивностью иммуноокрашивания нитротирозином. Иммунореактивность к нитротирозину была выше у больных сахарным диабетом по сравнению со всеми другими группами. Значительные корреляции наблюдались между интенсивностью иммуноокрашивания нитротирозином и уровнем глюкозы в крови натощак, HbA<sub>1c</sub>, молекулой внутриклеточной адгезии и молекулой адгезии сосудистых клеток. Не было обнаружено различий в экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота и рецептора AGE среди всех обследованных групп. Таким образом, активация PARP присутствует у здоровых субъектов с риском развития диабета, а также у пациентов с установленным диабетом 2 типа, и она коррелирует с нарушениями реактивности сосудов в микроциркуляции кожи. Важно отметить, что в контексте активации PARP и диабетических осложнений все большее количество клинической литературы демонстрирует повышенное повреждение ДНК в лейкоцитах периферической крови пациентов с диабетом - явление тесно связанное с повышенным нитрозативным стрессом [30]. Большое значение инициация нитрозативного стресса имеет при сердечно-сосудистой патологии [28]. Установлено, что нитрозативный стресс вызывает сердечную недостаточность с сохранением

фракции выброса. Данная патология является существенной проблемой общественного здравоохранения, на которую приходится примерно половина госпитализаций лиц с сердечной недостаточностью. Сложный клинический фенотип, характеризующий этот синдром, обусловлен наличием множества сопутствующих заболеваний, включая ожирение, гипертонию и диабет. Клинические данные показывают, что системное воспаление и дисбаланс уровней NO имеют решающее значение для развития HFrEF. Однако окончательных экспериментальных данных, подтверждающих эти концепции не представлено из-за ограниченный доклинических моделей, которые не сумели воспроизвести полный спектр особенностей синдрома. В результате основные патофизиологические механизмы остаются неясными, что ограничивает разработку научно обоснованных клинических методов лечения [27].

Ниже обсуждается роль нитрозативного и оксидативного стрессов при развитии ряда заболеваний органов дыхательной системы.

Описаны исследования нитрозативного стресса у пациентов с сочетанием астмы и ХОБЛ. Чрезмерное производство NO приводит к образованию различных RNS, включая пероксинитрит и диоксид азота. Избыточное производство RNS вызывает нитрозативный стресс, что приводит к воспалению дыхательных путей, повреждению тканей, их фиброзу и активации матриксных металлопротеиназ, а также инактивации гистондеацетилазы. В соответствии с предполагаемой ролью RNS в заболевании легких, в дыхательных путях / легких пациентов с ХОБЛ наблюдалась гиперпродукция 3-нитротирозина (3-NT), который является следом RNS.

Ученые оценили нитрозативный стресс в клетках мокроты испытуемых с патологией органов дыхания. В частности были исследованы клетки, которые были иммунопозитивными в отношении синтазы оксида азота в мокроте. Иммунореактивность к индуцируемой синтазе наблюдалась в основном в нейтрофилах и макро-



фагах. Процент iNOS-иммунопозитивных клеток был значительно увеличен у пациентов с патологией органов дыхания ( $P < 0,0001$ ) по сравнению с таковыми у здоровых субъектов. Исследование продемонстрировало увеличение образования 3-нитротирозина в дыхательных путях пациентов и снижение уровней реактивных персульфидов и полисульфидов в дыхательных путях пациентов с патологией органов дыхания по сравнению с другими группами. Значения окислительно-восстановительного маркера достоверно коррелировали с данными о функции легких и клиническом течении, включая частоту обострений и снижение функции легких, а также с количеством провоспалительных цитокинов. Известно, что нитрозативный стресс ответственен за воспаление, повреждение тканей и ремоделирование тканей в дыхательных путях [16].

При ХОБЛ результаты исследований уровня выдыхаемого NO противоречивы. Увеличение выдыхаемого NO зарегистрировано у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ. Также установлено, что курение и тяжесть течения заболевания являются наиболее важными факторами, влияющими на данный показатель.

Другие нарушения, связанные с активацией нитрозативного стресса, включают бронхоэктазы, активный легочный саркоидоз, активный фиброзирующий альвеолит и реакцию отторжения аллотрансплантата легких. При муковисцидозе в стадии ремиссии происходит увеличение содержания нитрит аниона.

Из активных форм кислорода наиболее стабильной и изученной формой является  $H_2O_2$ , которая является продуктом дисмутации  $O_2^-$ . В биологических системах источниками таких радикалов служат реакции с участием ксантиноксидазы. Особенно велика концентрация  $H_2O_2$  в очагах воспаления, благодаря чему изменение содержания  $H_2O_2$  в биологических жидкостях служит одним из маркеров наличия и течения воспаления. Сообщается, что значительное повышение содержания  $H_2O_2$ , наблюдаемое при

средней и тяжелой формах бронхоэктатической болезни, может служить информативным маркером степени тяжести воспаления, в отличие от уровня NO в выдыхаемом воздухе, который очень сильно зависит от проводимой терапии, в частности, приема глюкокортикостероидов. Показана возможность мониторинга течения бронхоэктатической болезни в ходе проводимой терапии по уровню  $H_2O_2$ . При других воспалительных заболеваниях респираторного тракта, таких как ХОБЛ, пневмония также наблюдается увеличение содержания  $H_2O_2$ . Выявлена положительная достоверная корреляция между уровнем  $H_2O_2$  и содержанием активных продуктов тиобарбитуровой кислоты в первый и третий дни течения болезни, а также между уровнем  $H_2O_2$  и концентрацией С реактивного белка и уровнем лейкоцитов в крови в первый день. В ходе проводимой терапии выявлено снижение показателей оксидативного стресса.

Подобная динамика содержания  $H_2O_2$  при указанных заболеваниях может свидетельствовать об увеличении генерации супероксида клетками, вовлеченными в процесс воспаления или о снижении антиоксидантной активности клеток и тканей при прогрессировании этих патологий. Однако в группе больных муковисцидозом в стадии ремиссии не обнаружено статистически значимого изменения указанного параметра в сравнении с группой практически здоровых лиц.

Окислительный и нитрозативный стрессы связаны с патофизиологическими механизмами хронических заболеваний человека [11], процессов старения и заболеваний, с ним связанных, а также повышают риск онкологических заболеваний [10]. Фактически, S- нитрозилирование и окисление белков признаны важными регуляторными механизмами, связанными с клеточной сигнализацией и ответной реакцией и, должно быть, имеют важное значение в качестве протеомного подхода к интерпретации тонких патофизиологических событий, происходящих при холестатическом поражении печени. Известно, что

воспалительный ответ и активация врожденных иммунных клеток следуют за высвобождением молекулярных паттернов воспаления, активируя клетки Купфера и путем вербовки активированных нейтрофилов и моноцитов в печень.

Нитрозативный и окислительный стресс выступают как специфическое патогенетическое звено в развитии анемии у детей раннего возраста с острыми воспалительными бактериальными заболеваниями и проявляются активацией кислородсодержащих и азотсодержащих метаболитов на фоне инфекционно - воспалительного процесса [2].

Ниже описано значение оксидативного и нитрозативного стресса в развитии патологии пищеварительной системы. Такие нарушения в работе пищеварительной системы как запор или диарея сопровождаются иницированием окислительного / нитрозативного стресса. Было показано, что диарея, вызванная бактериальными инфекциями, сочеталась с окислительным повреждением.

Многие литературные исследования предполагают участие окислительного стресса в обострении различных нарушений, включая желудочно-кишечные инфекционные заболевания, вызванные патогенами. Результаты исследований показывают, что ротавирус вызывает образование активных форм кислорода и дефицит в соотношении восстановленный глутатион/окисленный глутатион. При сальмонеллезе также образуются активные формы кислорода, которые вызывают истощение глутатиона в эпителиальных клетках кишечника.

Другие исследования показали проявление оксидативного стресса при диарее, вызванной введением касторового масла. Однократное введение клещевины увеличивает образование малонового диальдегида в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что указывает на усиление перекисного окисления липидов. Современные научные данные показали, что гиперсекреция кишечника также сопровождается образованием  $H_2O_2$  в слизистой оболочке кишечника, следствием этого может быть образова-

ние более токсичных радикалов и истощение фонда глутатиона. Окислительное повреждение липидов вызывает изменение текучести мембран, нарушение ионного транспорта, потерю целостности мембраны и, наконец, нарушение клеточной функции. В нескольких исследованиях сообщалось об усилении окислительного стресса и дисбалансе антиоксидантных ферментов после введения противоопухолевых средств, вызывающих запор [25].

Показана роль оксидативного и нитрозативного стресса при ПБЦ. Окислительный стресс также активно участвует в вызванном холестазом повреждении гепатоцитов, о чем свидетельствует накопление продуктов окисления липидов и белков. В холестатической печени NO высвобождается индуцируемой NO-синтазой, что, вероятно, поддерживается за счет усиленного притока эндотоксинов кишечного происхождения. Избыточное образование NO, уже присутствующего на ранних стадиях заболевания, способствует образованию гиперреактивных производных, которые в конечном итоге приводят к отложению нитротирозина. Накопление этого соединения отражает избыточное образование высокореактивной молекулы пероксинитрита и поддерживает важную повреждающую роль NO при хроническом холестазе. Это мнение также подтверждается наблюдением, что сыворотка пациентов с ПБЦ содержит значительно более высокие уровни нитротирозина по сравнению с контрольными субъектами. Хронический холестаз приводит к ранним и значительным изменениям взаимодействия тиоредоксина и нитрозотиолов как на уровне циркуляции, так и в печени. Тесная взаимосвязь между уровнями этих молекул с гистологией печени у пациентов с ПБЦ может объяснить их активное участие в прогрессировании самого заболевания. [5,8,9].

Механизм дегенерации дофаминергических нейронов при болезни Паркинсона (БП) не совсем ясен, но считается, что окислительный и нитрозативный стресс играет важную роль в патогенезе БП. Это подтверждается различными исследова-

ниями о повышении некоторых показателей окислительного и нитрозативного стресса у пациентов с БП. Выяснение тонких механизмов проявления окислительного стресса при БП, поможет сформулировать потенциальную терапию для лечения этого нейродегенеративного расстройства в будущем [4].

**Заключение.** Нитрозативный стресс является типовым патологическим процессом, существенная роль которого доказана в патогенезе таких заболеваний как эндометриоз, диабетическая сосудистая дисфункция, сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, первичный билиарный цирроз, болезнь Паркинсона и др. Маркерами нитрозативного стресса являются: оксид азота, диоксид азота, перок-

синитрит, нитротирозин. Ранняя диагностика нитрозативного стресса по выявленным маркерам позволит своевременно начать терапию выявленной патологии. Нитрозативный и оксидативный стрессы являются многоуровневыми процессами, существующими и развивающимися в нераздельной связи с рядом физиологических и патофизиологических процессов. Изучение тонких механизмов нитрозативного и оксидативного стресса способствует улучшению качества диагностики и побуждает к разработке новых терапевтических подходов и агентов, воздействующих на отдельные звенья патогенеза различных патологических и предпатологических состояний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Burlev V.A., Il'jasova N.A. Nitrozativnyj stress pri jendometriozе. Problemy reprodukcii 2019; 25(№ 3): 11-19. Russian (Бурлев В.А., Ильясова Н.А. Нитрозативный стресс при эндометриозе) Проблемы репродукции 2019; 25(№ 3): 11-19.
2. Soodaeva S.K., Klimanov I.A., Nikitina L.Ju. Nitrozivnyj i oksidativnyj stress pri zabojevanijah organov dyhanija. Pul'monologija 2017; 27 (2): 262–273. Russian (Содаева С.К., Климанов И.А., Никитина Л.Ю. Нитрозивный и оксидативный стресс при заболеваниях органов дыхания) Пульмонология. 2017; 27 (2): 262–273.
3. Adams L, Franco M.C., Estevez A.G. Reactive nitrogen species in cellular signaling. Exp Biol Med (Maywood). 2015;240(6):711–717.
4. Anthony H.K., Kenny T., Chung K. K. Oxidative and nitrosative stress in Parkinson's disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease 2009; 7: 643–650.
5. Bemeur C., Desjardins P., Butterworth R.F. Evidence for oxidative/nitrosative stress in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Metabolic Brain Disease. 2010;25(1):3-9. doi: 10.1007/s11011-010-9177-y.
6. Bemeur C.K., Souto P.C., França E.L., Honorio-França A.C. Oxidative and nitrosative stress on phagocytes' function: From effective defense to immunity evasion mechanisms. Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis. 2011;59:(441-448). doi:10.1007/s00005-011-0144-z.
7. Fraguas D., Díaz-Caneja C. M., Rodríguez-Quiroga A., & Arango C. (2017). Oxidative stress and inflammation in early onset first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017;20(6):435–444. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx015>.
8. Grattagliano I., Calamita G., Cocco T. et al. Pathogenic role of oxidative and nitrosative stress in primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2014;20(19): 5746-5759.
9. Gunasekara D.B., Siegel J.M., Caruso G., et al. Microchip electrophoresis with amperometric detection method for profiling cellular nitrosative stress markers. The Analyst. 2014;139(13):3265-3273.
10. Hirst D.G., Robson T. Nitrosative stress as a mediator of apoptosis: implications for cancer therapy. Curr Pharm Des. 2010;16(1):45-55. doi: 10.2174/138161210789941838.
11. Hoeldtke R.D., Bryner K.D., McNeill D.R. Nitrosative stress, uric Acid, and peripheral nerve function in early type 1 diabetes Diabetes. 2002; 51(9): 2817-2825.
12. Hoeldtke R.D., Bryner K.D., McNeill D.R., et al. Peroxynitrite versus nitric oxide in early diabetes. Am J Hypertens. 2003;16(9 Pt 1):761-6. doi: 10.1016/s0895-7061(03)00976-2.
13. Kar, S. K., & Choudhury, I. An empirical review on oxidative stress markers and their relevance in obsessive-compulsive disorder. International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases. 2016;6(4):139. <https://doi.org/10.4103/2231-0738.191641>.
14. Karwowska M., Kononiuk A. Nitrates/Nitrites in Food—Risk for Nitrosative Stress and Benefits. Antioxidants. 2020;9(3):241.
15. Kattoor, A. J., Pothineni, N. V. K., Palagiri, D., & Mehta, J. L. Oxidative stress in atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*. 2017;19(11):42. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>.
16. Kyogoku Y., Sugiura H., Ichikawa T., et al. Nitrosative stress in patients with asthma—chronic obstructive pulmonary disease overlap. ASTHMA AND LOWER AIRWAY DISEASE 2019; 144(4):972-983.
17. Liu, T., Zhong, S., Liao, X., Chen, J., He, T., Lai, S., & Jia, Y. A meta-analysis of oxidative stress

- markers in depression. *PLoS One*. 2015; 10(10), e0138904. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138904>.
18. Ljubisavljevic S., Stojanovic I. Neuroinflammation and demyelination from the point of nitrosative stress as a new target for neuroprotection. *Reviews in the Neurosciences*. 2015;26(1):49-73.
  19. Maes M., Galecki P., Chang Y. S., & Berk, M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2011;35(3):676-692. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.05.004>.
  20. Moylan S., Berk M., Dean O., et al. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2014;45:46-62. [doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.007](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.007).
  21. Oliveira J., Maia A., Oliveira-Maia A.J. Opportunities and challenges in meta-analyses of oxidative and nitrosative stress markers in neuropsychiatric disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2020; 141(1): 89-90.
  22. Papaefthymiou A., Doulberis M., Katsinelos P., et al. Impact of nitric oxide's bidirectional role on glaucoma: focus on Helicobacter pylori-related nitrosative stress. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1465(1):10-28. [doi: 10.1111/nyas.14253](https://doi.org/10.1111/nyas.14253).
  23. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta M., et al. Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
  24. Roszer T. Nitric Oxide Signaling and Nitrosative Stress in the Musculoskeletal System. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*. Berlin; 2014. pp. 2895-2926.
  25. Rtibi K., Sebai H., Marzouki L. (May 9th 2018). Role of Oxidative/Nitrosative Stress in Diarrhea and Constipation, Novel Prospects in Oxidative and Nitrosative Stress, Pinar Atukeren, IntechOpen, [doi: 10.5772/intechopen.74788](https://doi.org/10.5772/intechopen.74788). Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/60206>.
  26. Salisbury D., Bronas U. Reactive oxygen and nitrogen species: impact on endothelial dysfunction. *Nurs Res*. 2015;64(1):53-66.
  27. Schiattarella G.G., Altamirano F., Tong D. et al. Nitrosative Stress Drives Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Nature*. 2019; 568(7752): 351-356.
  28. Schulz R., Di Lisa F. Oxidative stress and nitrosative. *Cardiomyocytes - Active Players in Cardiac Disease*; 2016. pp. 267-278.
  29. Stavniichuk R., Shevalye H., Lupachyk S. et al. Peroxynitrite and protein nitration in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(8):669-78. [doi: 10.1002/dmrr.2549](https://doi.org/10.1002/dmrr.2549).
  30. Szabo C. Role of nitrosative stress in the pathogenesis of diabetic vascular dysfunction. *Br J Pharmacol*. 2009;156(5):713-27. [doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00086.x](https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00086.x).