



# Оксид азота в онкологии: двуликий Янус

А.Д.Каприн<sup>1,2</sup>, П.В.Шегай<sup>1</sup>, О.А.Александров<sup>1,3</sup>, О.В.Пикин<sup>1</sup>, А.Б.Рябов<sup>1</sup>, А.И.Гарифуллин<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А.Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

<sup>2</sup> Медицинский институт Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации: 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, 4, корп. 2

## Резюме

Оксид азота (NO) играет важную роль в развитии опухолевых процессов, представляя потенциальную терапевтическую опцию и мишень для воздействия на опухолевые процессы. **Целью** данного обзора явилось исследование роли NO в развитии онкологических заболеваний, выявление ключевых сигнальных путей, в которых участвует NO, механизмов и способов доставки NO при терапии опухолей, а также его влияния как терапевтической мишени. **Результаты.** Изоформы синтаз NO (NOS) регулируют нервные, сосудистые функции и воспалительные процессы. Высокий уровень индуцированной NO-синтазы (iNOS) связан с развитием опухолей, а ее ингибиторы могут подавлять рост опухолей. Показано, что эффект NO на опухоли зависит от концентрации и длительности воздействия. При низких концентрациях происходит стимуляция роста и метастазирования опухолевых клеток, а при высоких оказывается противоопухолевое воздействие, повышается чувствительность к терапии. NO также оказывает влияние на ангиогенез, метастазирование и иммунный ответ. Применение NO в лечении опухолей вызывает сложности из-за его короткого периода полураспада и быстрой диффузии. При разработке различных методов доставки NO, таких как газообразный NO и наночастицы, следует ожидать улучшения эффективности и контроля над распределением. Для доставки NO, улучшения иммунного ответа и синергического воздействия с химиотерапией продемонстрирован потенциал наночастиц на основе кремния и золота. Ингибиторы iNOS оказывают подавляющий эффект на рост опухолей. Их комбинированное использование с другими препаратами, такими как химиотерапия, показывает обещающие результаты при контроле над ростом опухолей. Дальнейшие исследования и клинические испытания необходимы для определения оптимальных условий применения NO и ингибиторов iNOS в лечении рака. В целом изучение воздействия NO и iNOS на опухолевые процессы представляет важную область для разработки новых методов лечения и подчеркивает потенциал этих молекул как терапевтических агентов и мишеней для улучшения результатов в онкологии. **Заключение.** NO и различные изоформы NOS, в частности iNOS, играют ключевую роль в регуляции онкологических процессов. По результатам исследований подтверждена перспективность NO в онкологии как потенциального противоопухолевого средства. Использование ингибиторов iNOS перспективно при контроле над ростом опухолей, особенно при их совместном применении с другими химиотерапевтическими препаратами. Кроме того, разработка методов доставки NO представляет собой область активных исследований, благодаря которым может улучшиться эффективность распределения NO в организме и опухоли.

**Ключевые слова:** оксид азота, рак, синтазы оксида азота, лекарственная терапия, канцерогенез.

**Конфликт интересов.** Конфликт интересов авторами не заявлен.

**Финансирование.** Спонсорская поддержка исследования отсутствовала.

© Каприн А.Д. и соавт., 2024

Для цитирования: Каприн А.Д., Шегай П.В., Александров О.А., Пикин О.В., Рябов А.Б., Гарифуллин А.И. Оксид азота в онкологии: двуликий Янус. *Пульмонология*. 2024; 34 (3): 401–408. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-401-408

# Nitric oxide in oncology: a two-faced Janus

Andrei D. Kaprin<sup>1,2</sup>, Petr V. Shegai<sup>1</sup>, Oleg A. Aleksandrov<sup>1,3</sup>, Oleg V. Pikin<sup>1</sup>, Andrei B. Ryabov<sup>1</sup>, Airat I. Garifullin<sup>1</sup> ✉

<sup>1</sup> P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation: pr. 2<sup>nd</sup> Botkinskiy 3, Moscow, 125284, Russia

<sup>2</sup> Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: ul. Miklukho-Maklaya 6, Moscow, 117198, Russia

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Dostoyevskogo 4, build. 2, Moscow, 127473, Russia

## Abstract

Nitric oxide (NO) plays a significant role in the development of tumor processes, offering potential therapeutic options and serving as a target for influencing tumor growth. **The aim** of this review was to study the role of nitric oxide in the development of cancer, identify key signaling pathways in which NO is involved, mechanisms and methods of nitric oxide delivery in tumor therapy, as well as its impact as a therapeutic target. **Results.** Different isoforms of nitric oxide synthase (NOS) regulate nervous functions, vascular functions, and inflammatory processes. Elevated levels of induced nitric oxide synthase (iNOS) are associated with tumor development, and its inhibitors can suppress tumor growth. Research indicates that

the effect of NO on tumors depends on the concentration and duration of exposure. Low concentrations stimulate the growth and metastases of tumor cells, whereas high concentrations exert an anti-tumor effect, enhancing therapy sensitivity. NO also impacts angiogenesis, metastases, and immune response. The application of NO in tumor treatment is challenging due to its short half-life and rapid diffusion. Developing various NO delivery methods, like gaseous NO and nanoparticles, holds promise for improving the effectiveness and control of distribution. Silicon and gold-based nanoparticles demonstrate potential for NO delivery, enhancing immune response and showing synergism with chemotherapy. Inhibitors of iNOS suppress tumor growth. Their combined usage with other agents, such as chemotherapy, displays promising results in tumor growth control. Further research and clinical trials are essential to determine optimal conditions for employing NO and iNOS inhibitors in cancer treatment. Overall, studying the influence of NO and iNOS on tumor processes represents a crucial area for developing novel treatment methods, underscoring the therapeutic potential of these molecules as agents and targets to enhance oncological outcomes. **Conclusion.** Nitric oxide and various isoforms of NOS, in particular induced NOS, play a vital role in the regulation of oncological processes. Research confirms the promise of nitric oxide in oncology as a potential antitumor agent. The use of iNOS inhibitors shows potential in controlling tumor growth, especially when combined with other drugs such as chemotherapy. In addition, the development of NO delivery methods is an area of active research that may improve the efficiency of NO distribution in the body and tumor.

**Key words:** nitric oxide, cancer, nitric oxide synthase, drug therapy, carcinogenesis.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Funding.** The study was not sponsored.

© Kaprin A.D. et al., 2024

For citation: Kaprin A.D., Shegai P.V., Aleksandrov O.A., Pikin O.V., Ryabov A.B., Garifullin A.I. Nitric oxide in oncology: a two-faced Janus. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (3): 401–408 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-3-401-408

Оксид азота (NO) — многофункциональный свободный радикал с молекулярной массой всего 30 Да, содержащий один неспаренный электрон на внешней электронной оболочке. NO является короткоживущей молекулой, период полураспада которой составляет 0,1–5 с в водных растворах (что в некоторой степени затрудняет его применение в практической медицине), в естественных условиях его уровень постоянно модулируется синтазами NO (NOS) [1].

Под воздействием NOS происходит реакция с участием L-аргинина, никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADPH) и кислорода с образованием NO, цитруллина и NADP [2]. Существуют 3 основных изоформы NOS:

- nNOS (тип I, NOS-I или NOS-1), которая преобладает в нервной ткани;
- индуцированная NO-синтаза (iNOS) (тип II, NOS-II и NOS-2) — изоформа, синтез которой индуцируется в широком спектре тканей;
- eNOS (тип III, NOS-III и NOS-3) — изоформа, впервые обнаруженная в эндотелии сосудов [3].

В качестве сигнальной молекулы NO регулирует множество физиологических процессов, такие как экспрессии генов, вазодилатация, проницаемость стенки сосудов, бронходилатация, агрегация тромбоцитов, ангиогенез, передача сигналов между нейронами, секреция гормонов, воспаление, перистальтика желудочно-кишечного тракта и заживление ран [4, 5].

Кроме того, газообразный NO получил широкое применение в практической медицине — при лечении легочной гипертензии как у взрослых, так и у детей, в торакальной и сердечно-сосудистой хирургии [6].

Характерным для NO является т. н. гормезис, бифазный ответ на его воздействие, когда при низких дозах NO оказывает стимулирующее действие, а при высоких — подавляющее [7]. Так, например, дозозависимый эффект оказывается на процесс ангиогенеза [8]. Принято считать, что NO и экспрессия iNOS играют двойную роль при раке: при низких дозах стимулируют развитие опухоли, а при высоких — подавляют [9]. Таким образом, NO в онкологии может потенциально применяться как в качестве самостоя-

тельной терапевтической опции, так и в качестве потенциальной мишени для воздействия.

Целью данного обзора явилось изучение роли NO в патогенезе онкологических заболеваний, определение наиболее важных сигнальных путей с участием NO, возможные механизмы и пути доставки NO в терапии опухолей, а также воздействие на NO как на терапевтическую мишень.

## Синтазы оксида азота

Для nNOS и eNOS характерна конститутивная экспрессия (cNOS). Они представляют собой кальций-зависимые изоформы фермента, активность которых регулируется посредством отрицательной обратной связи, фосфорилирования и взаимодействия с различными молекулами [10]. Благодаря данным изоформам в течение короткого промежутка времени (секунд или минут) синтезируются наномолярные концентрации NO, которые регулируют нервную и сосудистую функции соответственно. Третья изоформа (iNOS) не зависит от кальция, ее активность регулируется транскрипцией, которая индуцируется воспалительными цитокинами, окислительным стрессом, гипоксией и различными эндотоксинами [11], роль iNOS связана с его участием в иммунном надзоре. При помощи iNOS происходит синтез микромолярного уровня NO, который может поддерживаться на протяжении нескольких часов или дней [12]. При большинстве онкологических заболеваний, включая колоректальный рак, рак молочной железы (РМЖ), желудка, глиому, лейкозы, меланому, рак яичников, предстательной железы, почек и плоскоклеточный рак, наблюдается высокий уровень экспрессии данной изоформы. Однако также было установлено, что синтез nNOS индуцируется при глиоме, меланоме и миеломе, тогда как синтез eNOS индуцируется при раке поджелудочной железы, саркоме и раке почки [13]. Таким образом, изоформы NO играют ключевую роль в регуляции нервных, сосудистых функций и воспалительных процессов. iNOS обеспечивает длительный синтез NO на микромолярном уровне и коренным образом связан с онкологическими процессами.

## Оксид азота в биологии опухолей

Широко известно, что роль NO при опухолевых заболеваниях зависит от его концентрации, продолжительности воздействия на клетки, клеточно-специфической чувствительности, локализации iNOS в тканях и клеточного окружения [14].

*F.Vannini et al.* концентрация NO в опухолевых тканях классифицирована на 3 категории:

- низкая (50–100 нМ);
- средняя (100–400 нМ);
- высокая (400–1000 нМ) [13].

В низких и средних концентрациях NO, как правило, стимулирует развитие опухолевых клеток, предотвращает апоптоз, усиливает ангиогенез и метастазирование посредством активации различных сигнальных путей, которые имеют решающее значение для выживания опухолевых клеток, таких как MAPK/ERK (*mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase*), Akt (*RAC-alpha serine/threonine-protein kinase*), мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) [15]. Более высокие концентрации NO, напротив, обладают противоопухолевым и цитотоксическим действием, индуцируя апоптоз и повышая чувствительность опухолей к химио- и лучевой терапии [16].

По данным одного из наиболее ранних исследований роли NO при раке установлено, что аномально высокие сверхфизиологические концентрации NO (80 мкМ) увеличивают образование активных форм NO, что в конечном итоге приводит к повреждению ДНК и канцерогенезу [17]. При хроническом воспалении, которое непосредственно связано с процессом канцерогенеза, повышенный уровень iNOS и NO ведет к активации гистона  $\gamma$ -H2AX, фосфорилированию p53 и хромосомным мутациям ДНК. Такой механизм повреждения опосредован TOR2-ассоциированным повреждением ДНК [18].

Воздействие разных концентраций NO было исследовано на клеточной линии протоковой карциномы молочной железы MCF-7 в аэробных условиях. При постоянных низких концентрациях NO (< 50 нМ) фосфорилирование ERK индуцировалось посредством гуанилатциклаза-зависимого механизма (что связано с пролиферацией клеток).

Указано, что NO активно связан с процессом ангиогенеза в опухоли. В большинстве случаев данному процессу способствуют низкие концентрации NO, синтезируемые eNOS, которые играют жизненно важную роль в сердечно-сосудистой функции и регуляции артериального давления в организме, а также регулируют образование и ремоделирование кровеносных сосудов во время беременности [19]. NO / eNOS регулируют ангиогенез опухоли, влияя на активность нескольких ангиогенных факторов. Снижение снабжения кислородом и питательными веществами в быстро пролиферирующих клетках солидных опухолей стимулирует неоваскуляризацию путем стимулирования экспрессии индуцируемого гипоксией фактора-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ). Последний, в свою

очередь, активирует фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), который является одним из наиболее важных ангиогенных факторов, опосредующих фосфорилирование eNOS с помощью АКТ, что приводит к увеличению синтеза NO [20].

Накопление HIF-1 $\alpha$  связано с промежуточным количеством NO (> 100 нМ, что также усиливает канцерогенез), тогда как фосфорилирование белка p53 происходило на значительно более высоких уровнях (> 300 нМ) [21]. Последнее связано с замедлением пролиферации клеток. В целом хроническое воздействие NO, как это было показано на клеточной линии эпителиальных клеток молочной железы MCF10A, ведет к мутациям и изменению экспрессии в генах TP53 и KRAS (*kirsten rat sarcoma virus*).

NO проявляет антиапоптотическую активность также посредством циклических гуанозинмонофосфат-зависимых механизмов, когда NO присутствует в концентрациях, достаточных для активации растворимой гуанилатциклазы, апоптоз в таком случае инициируется зависимым от протеинкиназы G путем PI3K/Akt, что приводит к снижению уровня фосфорилирования и подавлению активности цитохрома C и каспазы-3 с каспазой-9 [22].

Кроме того, при такой концентрации активируется внутриклеточная антиоксидантная система (например, глутатион), что также снижает активность каспаз и других проапоптотических белков [23].

Показано, что NO обладает канцерогенным эффектом за счет активации раковых стволовых клеток. В данном механизме участвует транскрипционный фактор Oct4 (*octamer-binding transcription factor*), высокий уровень которого связан с фенотипом опухолевых и низкодифференцированных клеток и каркасным белком кавеолином-1 (Cav-1). В отсутствие NO Oct4 образует молекулярный комплекс с Cav-1, который способствует убиквитин-опосредованной протеасомной деградации Oct4. NO способствует Akt-зависимому фосфорилированию Cav-1 по тирозину [14], разрушая комплекс Cav-1:Oct4 и повышая таким образом активность Oct4 [24].

Продемонстрировано, что NO подавляет процесс эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и метастазирования опухолей в целом за счет снижения активности ядерного фактора каппа-би (NF- $\kappa$ B), а также регуляции других белков, связанных с ЭМП, таких как Snail, белок Yin Yang-1 (YY1), ингибитор Raf-киназы (RKIP) и фосфатаза PTEN. Высокие уровни NO могут напрямую ингибировать Snail, основной регулирующий фактор ЭМП. Это приводит к депрессии его мишеней, например RKIP и E-кадгерина, что приводит к подавлению ЭМП и процесса метастазирования [25]. Отмечено также, что NO повышает чувствительность резистентных опухолевых клеток к химиотерапевтическим препаратам. На клеточной линии РМЖ HCC1806 показано NO-опосредованное подавление метастазирования посредством усиления экспрессии NDRG1 (*N-myc downstream regulated gene 1*). Данный эффект был опосредован взаимодействием хелатированного железа с NO с образованием комплексов [26]. По результатам исследова-

ния [27] показано, что при воздействии экзогенного NO на альвеолоциты снижалась экспрессия  $\alpha$ -SMA (*alpha-smooth muscle actin*) и коллагена I на 80 %. Также отмечено сохранение эпителиальной морфологии альвеолоцитов и повышенная экспрессия E-кадгерина и сурфактантного белка SP-B.

NO также играет роль в иммунном ответе к опухолевым клеткам. Индукция врожденного иммунного ответа инициируется активацией классических макрофагов (M1), которые секретируют провоспалительные цитокины (например, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин (IL)-1 $\beta$  и IL-6, протеазы (например, MMP-9) и NO / RNS. Повышенная продукция NO активирует нижестоящие сигнальные пути, которые играют критическую роль в цитотоксической активности иммунных клеток против опухолевых клеток [28].

Соответственно, по данным исследования роли NO в онкологии показано, что его эффект на опухолевые процессы зависит от концентрации и длительности воздействия. При низких концентрациях NO стимулируется развитие опухолевых клеток, усиливается ангиогенез и метастазирование через активацию различных сигнальных путей. Высокие концентрации NO, напротив, оказывают противоопухолевое действие, инициируя апоптоз и повышая чувствительность опухолей к терапии. NO также оказывает влияние на ангиогенез, метастазирование и ЭМП опухолевых клеток, а также активирует иммунный ответ против опухолевых клеток. Эти различные эффекты NO подчеркивают его важную роль в регуляции онкологических процессов.

### Применение оксида азота для лечения онкологических заболеваний

Вследствие короткого периода полураспада NO и его быстрой диффузии прямое применение NO для лечения опухолевых заболеваний является нетривиальной задачей. Поскольку солидная опухоль может располагаться в различных органах, важно контролировать распределение и высвобождение молекул NO в организме [29]. Одним из опухолевых процессов, при котором может применяться газообразный NO, является рак легкого (в особенности центральный) вследствие его особого расположения и соприкосновения с вдыхаемым воздухом. Так, например, демонстрируется возможность применения высоких доз NO для лечения инфекций легких [30]. Кроме того, при раке легкого исследуется клиническое значение фракции NO в выдыхаемом воздухе, что в будущем может улучшить качество диагностики и лечения данного заболевания [31].

Способы доставки NO в медицине можно разделить на несколько категорий:

- применение газообразного NO;
- создание разнообразных NO-ассоциированных доноров NO;
- на основе наночастиц (кремний, оксиды металлов, полимеры, липосомы, дендримеры) [29].

По данным одного из недавних исследований показано, что при применении донора NO S-нитрозо-

N-ацетилпенициллина в низких дозах на мышечных моделях меланомы, карциномы легкого Льюиса и колоректального рака отмечено индуцирование активации CD8<sup>+</sup> Т-клеток и повышение уровня макрофагов, экспрессирующих Arg1, с противоопухолевыми свойствами в микроокружении опухоли. Кроме того, при лечении низкими дозами белка, ассоциированного с синапсом (synaptosome associated protein – SNAP), снижалась экспрессия провоспалительных цитокинов IL-10 и IL-6 в селезенке, что, возможно, связано с изменением уровня Th2 клеток. Кроме того, при сочетании низких доз SNAP и лечения цисплатином отмечен синергический противоопухолевый эффект [32].

Активно изучаются методы доставки NO на основе наночастиц, такие исследования находятся на преclinical стадиях. Такие лекарственные средства позволяют комбинировать различные химиотерапевтические препараты с NO и добиваться синергического эффекта. В частности, наночастицы на базе кремния были исследованы на клеточных линиях рака яичника человека. Показано цитотоксическое действие данного препарата, который индуцировал апоптоз опухолевых клеток и большую эффективность, чем ранее исследованный низкомолекулярный донор. Однако такие препараты должны быть более селективны в связи с небольшим периодом высвобождения NO [33].

Частицы мезопористого диоксида кремния, модифицированного амидными группами, соединенные с цисплатином, при обработке диэтилентриамином / NO более активно поглощались клеточными линиями немелкоклеточного рака легкого – на 46,6 (H596) и 32,4 % (A549) выше, чем для препарата, не несущего в себе NO, в то время как для нормальных клеточных линий такое увеличение было меньшим (WI-38) или отсутствовало (BEAS-2B) [34].

Несмотря на то, что нанопрепараты могут накапливаться в опухоли за счет эффекта увеличенной проницаемости и задержания (*effect of increased permeability and retention – EPR*), большая доля частиц концентрируется вокруг кровеносных сосудов опухоли из-за опухолевого матрикса (коллаген, гиалуроновая кислота и т. д.) [35]. Вследствие этого осуществляются попытки увеличивать проницаемость за счет NO. В частности, мезопористые наночастицы диоксида кремния были связаны с химиотерапевтическим препаратом доксорубицином, а также донором NO S-нитрозотиолом. NO активирует матриксные металлопротеиназы, которые разрушают коллаген во внеклеточном матриксе опухоли. При введении препарата отмечено усиление проникновения в опухоль как наночастиц носителя, так и доксорубицина, что приводило к значительному усилению противоопухолевой эффективности без усиления токсичности [36].

При доставке NO наночастицами, которые созданы путем помещения динитрозильных комплексов железа в наночастицы из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты (NanoNO), показаны хорошие результаты в модели как первичного, так и метастатического гепатоцеллюлярного рака у мышей. При введении низких доз данного препарата

(по сравнению с высокими дозами и контролем) наблюдались нормализация структуры сосудов опухоли, уменьшение размеров гипоксического ядра и улучшение доставки и эффективности химиотерапевтических препаратов и ингибиторов TNF- $\alpha$ . Кроме того, при низких дозах NanoNO иммуносупрессивное микроокружение опухоли изменялось на иммуностимулирующее, тем самым повышая эффективность противоопухолевых вакцин [37]. По данным другого исследования того же препарата показана синергическая активность с ингибиторами PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток) [38], что также было связано с иммуностимулирующим действием препарата в опухолевом очаге.

Так, наногильзы на основе золота были обработаны донором NO N-нитрозо(4-меркаптометилфенил) гидроксиламином, затем исследовалось их воздействие на клеточную культуру простаты человека PPC-1. NO высвобождался благодаря теплу, выделяемому наногильзами золота (Au) в ответ на воздействие ближнего инфракрасного излучения [39].

На клеточной линии MCF7/ADR PMЖ, резистентной к доксорубину, исследовались наночастицы на основе золота и липосом, несущие доксорубин и L-аргинин. При назначении такого препарата отмечено преодоление множественной лекарственной устойчивости за счет снижения NO-экспрессии Р-гликопротеина. Данное свойство препарата также продемонстрировано на мышинной модели, которой была пересажена MCF-7/ADR [40].

Проводятся исследования в области создания наночастиц на основе человеческого альбумина: так, на его основе и поли-S-нитрозотиола создан пегилированный димер, показавший высокую противоопухолевую активность на мышинной модели C26 колоректального рака [41].

Применение NO для лечения опухолевых заболеваний представляет собой сложную задачу из-за короткого периода полураспада NO и его быстрой диффузии. Различные методы доставки NO, такие как газообразный NO и наночастицы, исследуются для улучшения эффективности и контроля над распределением. Показан потенциал для доставки NO в опухоли наночастиц на основе различных материалов, таких как кремний и золото. Эти наночастицы способствуют изменению микроокружения опухоли, активации иммунного ответа, улучшению эффективности химиотерапии и синергическому воздействию с другими лекарствами. Тем не менее для определения оптимальных условий применения NO в лечении опухолей необходимы дополнительные исследования и клинические испытания.

### Применение оксида азота как терапевтической мишени

В связи с тем, что высокий уровень экспрессии iNOS ассоциирован с развитием опухолевых заболеваний и их метастазированием, осуществляются попытки воздействовать на данный механизм развития опухолей [13]. При использовании мышинной модели

тройного негативного PMЖ MDA-MB-231 и назначении ингибитора iNOS аминоксидина отмечено замедление роста опухоли и процесса метастазирования в головной мозг. Это сопровождалось репрессией факторов, способствующих развитию опухоли, включая S100A8 (S100-связывающий белок A8), IL-6, интерферон- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и, как следствие, матриксной металлопротеиназы-1 [42]. Например, повышенный уровень NO и iNOS связан со снижением эффективности фотодинамической терапии [43]. Высокий уровень iNOS и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), который обусловлен гиперэкспрессией IFN- $\gamma$ , связан с отрицательным прогнозом при эстроген-негативном PMЖ [44]. Двойное ингибирование iNOS (аминоксидин) и ЦОГ-2 (аспирин) эффективно подавляет рост клеточной линии PMЖ MDA-MB-231 посредством репрессии TRAF2-зависимой передачи сигналов [45]. По результатам исследования [46] оценивалось воздействие L-NMMA (*NG-Methyl-L-arginine*) в комбинации с доцетакселом на различные клеточные линии, а также ксенотрансплантаты тройного негативного PMЖ. Установлено, что при комбинированной терапии усиливалось действие доцетаксела за счет активации ответственного за апоптоз сигнального пути JNK (c-Jun-N-терминальный киназный путь), опосредованного ATF4-CHOP (*activating transcription factor 4-CCAAT/-enhancer-binding protein homologous protein*). При ингибировании iNOS также уменьшался рост опухоли в мышинной модели немелкоклеточного рака легкого с мутациями *KRAS* и *TP53* и повышалась эффективность химиотерапии на основе карбоплатина [47]. Показано, что высокий уровень iNOS связан с развитием опухолей, а ингибиторы iNOS оказывают подавляющее воздействие на их рост. При их комбинированном использовании с другими препаратами, например при химиотерапии, показаны обещающие результаты в сдерживании роста опухолей и улучшении эффективности лечения. Эти результаты подчеркивают важность дальнейших исследований iNOS для разработки новых методов лечения рака.

### Заключение

NO, обладая потенциалом как для непосредственного использования в терапии, так и для таргетного воздействия на опухолевые процессы, представляет собой перспективную область исследований в онкологии. Важную роль в регуляции онкологических процессов играют различные изоформы NO, особенно iNOS, которая связана с развитием опухолей.

Показано, что действие NO на опухоли зависит от его концентрации и продолжительности воздействия. Низкие концентрации NO способствуют росту и метастазированию опухолевых клеток, в то время как высокие концентрации оказывают противоопухолевое воздействие, инициируя апоптоз и усиливая эффективность терапии. Важно отметить, что NO оказывает влияние на различные аспекты опухолевого процесса, включая ангиогенез, метастазирование и иммунный ответ.

Применение NO в лечении опухолей сопряжено с вызовами из-за его короткого времени полураспада и быстрой диффузии. Однако при разработке методов доставки NO, таких как газообразный NO и наночастицы, может улучшиться эффективность и контроль над распределением в организме. Наночастицы, основанные на различных материалах, показывают потенциал для доставки NO в опухоли и совместного воздействия с химиотерапией.

Ингибиторы iNOS оказывают значительное воздействие на рост опухолей. При их совместном использовании с другими препаратами, включая химиотерапию, продемонстрированы перспективы в контроле над опухолевым ростом. Дальнейшие исследования и клинические испытания позволят определить оптимальные стратегии использования NO и ингибиторов iNOS для эффективного лечения рака.

При обобщении выводов о роли NO и iNOS в онкологии подчеркивается их значимость для улучшения подходов к лечению опухолей.

## Литература / References

- Ignarro L.J. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1990; 30: 535–560. DOI: 10.1146/annurev.pa.30.040190.002535.
- Knowles R.G., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochem. J.* 1994; 298 (2): 249–258. DOI: 10.1042/bj2980249.
- Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem. J.* 2001; 357 (Pt 3): 593–615. DOI: 10.1042/bj3570593.
- Korde Choudhari S., 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.
- Lundberg J.O., Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell.* 2022; 185 (16): 2853–2878. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.010.
- Yu B., Ichinose F., Bloch D.B., Zapol W.M. Inhaled nitric oxide. *Br. J. Pharmacol.* 2019; 176 (2): 246–255. DOI: 10.1111/bph.14512.
- Calabrese E.J., Baldwin L.A. Defining hormesis. *Hum. Exp. Toxicol.* 2002; 21 (2): 91–97. DOI: 10.1191/0960327102ht217oa.
- Ridnour L.A., Isenberg J.S., Espey M.G. et al. Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005; 102 (37): 13147–13152. DOI: 10.1073/pnas.0502979102.
- Kashfi K. The dichotomous role of H<sub>2</sub>S in cancer cell biology? Déjà vu all over again. *Biochem. Pharmacol.* 2018; 149: 205–223. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.01.042.
- Sessa W.C. eNOS at a glance. *J. Cell Sci.* 2004; 117 (Pt 12): 2427–2429. DOI: 10.1242/jcs.01165.
- Kleinert H., Schwarz P.M., Förstermann U. Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biol. Chem.* 2003; 384 (10–11): 1343–1364. DOI: 10.1515/BC.2003.152.
- Goligorsky M.S., Brodsky S.V., Noiri E. NO bioavailability, endothelial dysfunction, and acute renal failure: new insights into pathophysiology. *Semin. Nephrol.* 2004; 24 (4): 316–323. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.04.003.
- 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.
- McGinity C.L., Palmieri E.M., Somasundaram V. et al. Nitric oxide modulates metabolic processes in the tumor immune microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (13): 7068. DOI: 10.3390/ijms22137068.
- Fukumura D., Kashiwagi S., Jain R.K. The role of nitric oxide in tumour progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6 (7): 521–534. DOI: 10.1038/nrc1910.
- Hirst D., Robson T. Targeting nitric oxide for cancer therapy. *J. Pharm. Pharmacol.* 2010; 59 (1): 3–13. DOI: 10.1211/jpp.59.1.0002.
- Nguyen T., Brunson D., Crespi C.L. et al. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89 (7): 3030–3034. DOI: 10.1073/pnas.89.7.3030.
- Yang Y.C., Chou H.Y.E., Shen T.L. et al. Topoisomerase II-mediated DNA cleavage and mutagenesis activated by nitric oxide underlie the inflammation-associated tumorigenesis. *Antioxid. Redox Signal.* 2013; 18 (10): 1129–1140. DOI: 10.1089/ars.2012.4620.
- Morbideilli L., Donnini S., Ziche M. Role of nitric oxide in the modulation of angiogenesis. *Curr. Pharm. Des.* 2003; 9 (7): 521–530. DOI: 10.2174/1381612033391405.
- Zhou J., Schmid T., Brüne B. HIF-1 $\alpha$  and p53 as targets of NO in affecting cell proliferation, death and adaptation. *Curr. Mol. Med.* 2004; 4 (7): 741–751. DOI: 10.2174/1566524043359926.
- Thomas D.D., Espey M.G., Ridnour L.A. et al. Hypoxic inducible factor 1 $\alpha$ , extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide. Hypoxic inducible factor 1 $\alpha$ , extracellular signal-regulated kinase, and p53 are regulated by distinct threshold concentrations of nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (24): 8894–8899. DOI: 10.1073/pnas.0400453101.
- Ha K.S., Kim K.M., Kwon Y.G. et al. Nitric oxide prevents 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in PC12 cells through cGMP-dependent PI<sub>3</sub> kinase/Akt activation. *FASEB J.* 2003; 17 (9): 1036–1047. DOI: 10.1096/fj.02-0738com.
- Blaise G., Gauvin D., Gangal M., Authier S. Nitric oxide, cell signaling and cell death. *Toxicology.* 2005; 208 (2): 177–192. DOI: 10.1016/j.tox.2004.11.032.
- Maiuthed A., Bhummapan N., Luanpitpong S. et al. Nitric oxide promotes cancer cell dedifferentiation by disrupting an Oct4:caveolin-1 complex: a new regulatory mechanism for cancer stem cell formation. *J. Biol. Chem.* 2018; 293 (35): 13534–13552. DOI: 10.1074/jbc.RA117.000287.
- Bonavida B., Baritaki S. Inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in cancer by nitric oxide: pivotal roles of nitrosylation of NF- $\kappa$ B, YY1 and snail. *For. Immunopathol. Dis. Ther.* 2012; 3 (2): 125–133. DOI: 10.1615/ForumImmunDisTher.2012006065.
- Hickok J.R., Sahni S., Mikhed Y. et al. Nitric oxide suppresses tumor cell migration through N-Myc downstream-regulated Gene-1 (NDRG1) expression. *J. Biol. Chem.* 2011; 286 (48): 41413–41424. DOI: 10.1074/jbc.M111.287052.
- Vyas-Read S., Shaul P.W., Yuhanna I.S., Willis B.C. Nitric oxide attenuates epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 293 (1): L212–221. DOI: 10.1152/ajplung.00475.2006.
- Wink D.A., Hines H.B., Cheng R.Y.S. et al. Nitric oxide and redox mechanisms in the immune response. *J. Leukoc. Biol.* 2011; 89 (6): 873–891. DOI: 10.1189/jlb.1010550.
- Huang Z., Fu J., Zhang Y. Nitric oxide donor-based cancer therapy: advances and prospects. *J. Med. Chem.* 2017; 60 (18): 7617–7635. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b01672.
- Sorbo L.D., Michaelsen V.S., Ali A. et al. High doses of inhaled nitric oxide as an innovative antimicrobial strategy for lung infections. *Biomedicines.* 2022; 10 (7): 1525. DOI: 10.3390/biomedicines10071525.
- Liu P.F., Zhao D.H., Qi Y. et al. The clinical value of exhaled nitric oxide in patients with lung cancer. *Clin. Respir. J.* 2018; 12 (1): 23–30. DOI: 10.1111/crj.12471.
- Li C.Y., Anuraga G., Chang C.P. et al. Repurposing nitric oxide donating drugs in cancer therapy through immune modulation. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2023; 42 (1): 22. DOI: 10.1186/s13046-022-02590-0.
- Stevens E.V., Carpenter A.W., Shin J.H. et al. Nitric oxide-releasing silica nanoparticle inhibition of ovarian cancer cell growth. *Mol. Pharm.* 2010; 7 (3): 775–785. DOI: 10.1021/mp9002865.
- Munaweera L., Shi Y., Koneru B. et al. Nitric oxide- and cisplatin-releasing silica nanoparticles for use against non-small cell lung cancer. *J. Inorg. Biochem.* 2015; 153: 23–31. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2015.09.002.
- Thakkar S., Sharma D., Kalia K., Tekade R.K. Tumor microenvironment targeted nanotherapeutics for cancer therapy and diagnosis: a review. *Acta Biomater.* 2020; 101: 43–68. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.09.009.
- Dong X., Liu H.J., Feng H.Y. et al. Enhanced drug delivery by nanoscale integration of a nitric oxide donor to induce tumor collagen depletion. *Nano Lett.* 2019; 19 (2): 997–1008. DOI: 10.1021/acs.nanolett.8b04236.

37. Sung Y.C., Jin P.R., Chu L.A. et al. Delivery of nitric oxide with a nanocarrier promotes tumour vessel normalization and potentiates anti-cancer therapies. *Nat. Nanotechnol.* 2019; 14 (12): 1160–1169. DOI: 10.1038/s41565-019-0570-3.
38. Jiang W., Dong W., Li M. et al. Nitric oxide induces immunogenic cell death and potentiates cancer immunotherapy. *ACS Nano.* 2022; 16 (3): 3881–3894. DOI: 10.1021/acsnano.1c09048.
39. Levy E.S., Morales D.P., Garcia J.V. et al. Near-IR mediated intracellular uncaging of NO from cell targeted hollow gold nanoparticles. *Chem. Commun. (Camb).* 2015; 51 (100): 17692–17695. DOI: 10.1039/C5CC07989F.
40. Wang L., Chang Y., Feng Y. et al. Nitric oxide stimulated programmable drug release of nanosystem for multidrug resistance cancer therapy. *Nano Lett.* 2019; 19 (10): 6800–6811. DOI: 10.1021/acs.nanolett.9b01869.
41. Ishima Y., Fang J., Kragh-Hansen U. et al. Tuning of poly-S-nitrosated human serum albumin as superior antitumor nanomedicine. *J. Pharm. Sci.* 2014; 103 (7): 2184–2188. DOI: 10.1002/jps.24020.
42. Heinecke J.L., Ridnour L.A., Cheng R.Y.S. et al. Tumor microenvironment-based feed-forward regulation of NOS<sub>2</sub> in breast cancer progression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111 (17): 6323–6328. DOI: 10.1073/pnas.1401799111.
43. Girotti A.W., Bazak J., Korytowski W. Pro-tumor activity of endogenous nitric oxide in anti-tumor photodynamic therapy: recently recognized bystander effects. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24 (14): 11559. DOI: 10.3390/ijms241411559.
44. Cheng R.Y.S., Ridnour L.A., Wink A.L. et al. Interferon-gamma is quintessential for NOS<sub>2</sub> and COX<sub>2</sub> expression in ER- breast tumors that lead to poor outcome. *Cell Death Dis.* 2023; 14 (5): 319. DOI: 10.1038/s41419-023-05834-9.
45. Basudhar D., Glynn S.A., Greer M. et al. Coexpression of NOS<sub>2</sub> and COX<sub>2</sub> accelerates tumor growth and reduces survival in estrogen receptor-negative breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114 (49): 13030–13035. DOI: 10.1073/pnas.1709119114.
46. Dávila-González D., Choi D.S., Rosato R.R. et al. Pharmacological inhibition of NOS activates ASK1/JNK pathway augmenting docetaxel-mediated apoptosis in triple-negative breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (5): 1152–1162. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1437.
47. Pershing N.L.K., Yang C.F.J., Xu M., Counter C.M. Treatment with the nitric oxide synthase inhibitor L-NAME provides a survival advantage in a mouse model of Kras mutation-positive, non-small cell lung cancer. *Oncotarget.* 2106; 7 (27): 42385–42392. DOI: 10.18632/oncotarget.9874.

Поступила: 26.08.23

Принята к печати: 24.04.24

Received: August 26, 2023

Accepted for publication: April 24, 2024

### Информация об авторах / Authors Information

**Каприн Андрей Дмитриевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (495) 945-19-35; e-mail: mnioi@mail.ru (Author ID: 6602709853; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>)

**Andrei D. Kaprin**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Director, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of Oncourology, Faculty of Medicine, Medical Institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Peoples’ Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba”, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation; tel.: (495) 945-19-35; e-mail: mnioi@mail.ru (Author ID: 6602709853; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>)

**Шегай Петр Викторович** — к. м. н., заместитель генерального директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 150-11-22; e-mail: mail@nmicr.ru (Author ID: 16025544200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>)

**Petr V. Shegai**, Candidate of Medicine, Deputy General Director for Science, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 150-11-22; e-mail: mail@nmicr.ru (Author ID: 16025544200; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9755-1164>)

**Александров Олег Александрович** — к. м. н., врач-онколог торакального хирургического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий хирургическим торакальным (онкологическим) отделением Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 681-11-66; e-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>)

**Oleg A. Aleksandrov**, Candidate of Medicine, Oncologist, Thoracic Surgical Department, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Surgical Thoracic (Oncology) Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 681-11-66; e-mail: alexandrov.oleg.al@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>)

**Пикин Олег Валентинович** — д. м. н., заведующий отделением торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 150-11-22; e-mail: Pikin\_ov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>)

**Oleg V. Pikin**, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Thoracic Surgery, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 150-11-22; e-mail: Pikin\_ov@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>)

**Рябов Андрей Борисович** — д. м. н., профессор, заместитель генерального директора по хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 150-11-22; e-mail: Ryabovdoc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>)

**Andrei B. Ryabov**, Doctor of Medicine, Professor, Deputy General Director for Surgery, Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Thoracoabdominal Oncology Surgery, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 150-11-22; e-mail: Ryabovdoc@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>)

**Гарифуллин Айрат Ильдарович** — ординатор направления «Онкология» Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена — филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (937) 354-59-64; e-mail: garifullin.airat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>)

**Airat I. Garifullin**, Oncology Resident, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute — branch of the Federal state budgetary institution “National Medical Research Radiological Centre” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (937) 354-59-64; e-mail: garifullin.airat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7616-3899>)

#### Участие авторов

**Каприн А.Д.** – научное консультирование, редактирование текста  
**Шегай П.В.** – научное консультирование, редактирование текста  
**Александров О.А.** – написание и редактирование текста  
**Пикин О.В.** – научное консультирование, редактирование текста  
**Рябов А.Б.** – научное консультирование, редактирование текста  
**Гарифуллин А.И.** – сбор и обработка материала, написание текста  
Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

#### Authors Contribution

**Andrei D. Kaprin** – scientific consulting, text editing  
**Petr V. Shegai** – scientific consulting, text editing  
**Oleg A. Aleksandrov** – writing and editing the text  
**Oleg V. Pikin** – scientific consulting, text editing  
**Andrei B. Ryabov** – scientific consulting, text editing  
**Airat I. Garifullin** – collection and processing of the material, writing the text  
All authors made a significant contribution to the search, analysis, and preparation of the article, read and approved the final version before publication.