

ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.31-018.25-006.04-036.3-07

Байдик О.Д.¹, Титаренко М.А.¹, Сысолятин П.Г.²

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА (II) И ЕГО АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ В КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

¹ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 634050, г. Томск;²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», 630091, г. Новосибирск

В статье представлены эффекты NO и его активных метаболитов в качестве скринингового метода диагностики предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта, оценки риска трансформации в cancer in situ, для составления прогноза течения заболевания, а также показана целесообразность проведения дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: обзор; оксид азота; апоптоз; антиоксидантная система; биомаркеры; канцерогенез.

Для цитирования: Байдик О.Д., Титаренко М.А., Сысолятин П.Г. Роль оксида азота (II) и его активных метаболитов в канцерогенезе слизистой оболочки полости рта. *Российский стоматологический журнал*. 2016; 20 (3): 165-168. DOI 10.18821/1728-2802 2016; 20 (3): 165-168

Baydik O.D.¹, Titarenko M.A.¹, Sysolyatin P.G.²

ROLE NITROGEN OXIDE AND REACTIVE NITROGEN SPECIES IN CANCEROGENESIS OF ORAL MUCOUS MEMBRANE

¹"Siberian state medical University", 634050, Tomsk; ²"Novosibirsk state medical University", 630091, Novosibirsk

Effects NO and reactive nitrogen species for screen method of precancer diseases of oral mucous membrane were presented, value of risk transformation in cancer in situ, drafting of prognosis disease and expediency for further researches were showed in this point line.

Key words: review; nitrogen oxide; apoptosis; antioxidant system; biomarkers; cancerogenesis.

For citation: Baydik O.D., Titarenko M.A., Sysolyatin P.G. Role nitrogen oxide and reactive nitrogen species in cancerogenesis of oral mucous membrane. *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal*. 2016; 20 (2): 159-164. DOI 10.18821/1728-2802 2016; 20 (2): 165-168

For correspondence: Baydik O. D., Dr. Sci. Med., Associate professor of the Department of Dentistry, "Siberian State Medical University", тел. 8-923-403-64-72, E-mail: olgabaidik@yandex.ru

Information about authors:

Baydik O. D., <http://orcid.org/0000-0002-4748-4175>

Titarenko M. A., <http://orcid.org/0000-0002-5899-3872>

Sysolyatin P. G., <http://orcid.org/0000-0002-4045-2664>

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 21.01.16

Accepted 04.04.16

Изучение газового состава биологических жидкостей и выдыхаемого воздуха при воспалительных заболеваниях пародонта и слизистой оболочки (СО), канцерогенезе полости рта (ПР) позволяет диагностировать, прогнозировать течение заболевания, оценить эффективность лечения, что стало основой для развития нового направления науки – метабономики [1, 2]. Участие активных короткоживущих молекул, являющихся регуляторами на разных уровнях организации организма, позволяет понять глубинные механизмы развития заболевания. Одно из таких соединений – оксид азота (II) (NO). С момента открытия в организме человека NO прошло

почти 30 лет, однако его роль в регуляции клеточных процессов при заболеваниях ПР остается темой для обсуждения. В данной статье мы рассмотрим роль NO и его активных метаболитов в канцерогенезе ПР.

NO – короткоживущий (1–5 с), относительно стабильный, эндогенно продуцирующийся свободнорадикальный газ, который легко диффундирует в клетки через клеточные мембраны [3]. За счет неспаренного электрона NO обладает свободнорадикальной активностью при взаимодействии с кислородом, супероксид-радикалом, металлами с переходной валентностью. NO биоактивируется как нитроксильный ион (NO⁻) или нитрозил-катион (NO⁺) [4]. Эти химические соединения имеют короткий период полураспада. Однако при взаимодействии с тиолами, нитритами и другими промежуточными продуктами образуются стабильные биологические комплексы.

В 1987 г. L.J. Ignarro и соавт. и S. Moncada и соавт. [5, 6]

Для корреспонденции: Байдик Ольга Дмитриевна, д-р мед. наук, доцент кафедры стоматологии Сибирского государственного медицинского университета, моб. тел. 8-923-403-64-72, E-mail: olgabaidik@yandex.ru

независимо друг от друга открыли NO как фактор дилатации, продуцирующийся эндотелием. NO не имеет специфических рецепторов и проявляет биологическое действие за счет широкого спектра химических реакций. Выступает в качестве клеточно-сигнальной молекулы, антиинфекционного агента и антиоксидантного компонента. NO играет ключевую роль во многих физиологических процессах: вазодилатации, дыхании, иммунном ответе, миграции и апоптозе клеток [7–9]. NO продуцируют эндотелиальные, гладкомышечные, полиморфно-ядерные клетки, моноциты, тромбоциты [3].

NO синтезируется с помощью NO-синтазы (NOS) из аминокислоты L-аргинина эндотелия сосудов и молекулярного кислорода. Ко-факторами для NOS выступают HADE, FAD, FMN, BH4 [7].

Описано три изоформы NOS: нейрональная (nNOS), эндотелиальная (eNOS), индуцированная (iNOS). Клетки млекопитающих имеют три гена, кодирующие изоформы NOS с различной локализацией, регуляцией, каталитическими свойствами, чувствительностью к ингибиторам. Гомологичность среди изоформ NOS составляет 51–57%. Все изоформы NOS являются гемопroteинами и синтезируются в виде неактивных молекул [10].

nNOS впервые очищена и клонирована из нейронов. Ген этого фермента локализован в хромосоме 12q 24.2-24.31. eNOS впервые выявлена в эндотелиальных клетках. Кодировается экзонем гена 26, локализуется в хромосоме 7q 35-36. eNOS обеспечивает базальную продукцию NO. nNOS и eNOS также называются конституционными, поскольку экспрессируются постоянно в клетках нервной и эндотелиальной тканей соответственно. Их содержание зависит от концентрации кальция в тканях [7].

iNOS – индуцибельная, кальций-зависимая изоформа. Ее ген находится в хромосоме 17q 35-17q 11. Обнаружена в эндотелиальных клетках СОПР, клетках слюнных желез [9]. Индукция iNOS обеспечивается различными иммунологическими стимулами в практически всех ядерных клетках млекопитающих. Активность iNOS регулируется геном *p53*, который в свою очередь воспринимает повышение NO в клетках и ингибирует iNOS по принципу обратной связи [7]. Это взаимоотношение имеет большое значение в развитии карцином СОПР. NO может оказывать прямой эффект на переход азотистых оснований в гене *p53*, что способствует потере депрессорной активности в отношении NOS и, как следствие, к увеличению экспрессии iNOS и усилению продукции NO клеткой, повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Также NO за счет косвенной реакции ингибирует активность каспаз через S-нитрозилирование цистеина тиолов, обеспечивая эффективную инактивацию апоптоза. TGF β , IL-4, IL-6, IL-8 и сам NO ингибируют экспрессию iNOS [7].

Избыточная экспрессия NOS приводит к генотоксичности, оказывая непрямую реакцию NO на гены [7, 11]. При воздействии iNOS происходит повышение локальной концентрации NO, что способствует повреждению ДНК за счет трех возможных механизмов: образования токсичных и мутагенных участков за счет NO, прямой модификации ДНК за счет активных форм азота (RNS, reactive nitrogen species), ингибирования механизмов репарации ДНК. Некоторые RNS способствуют разрыву цепей ДНК [7, 12].

Выделяют прямые и не прямые эффекты NO, которые различаются по локализации и концентрации эндо- и экзогенного NO [7]. Прямые эффекты обусловлены непосредственным взаимодействием NO с биологической мишенью. Они протекают достаточно быстро при низких концентрациях NO (< 1 mM) и характерны при регуляции противовоспалительных эффектов NO и его антиоксидантных свойств [7]. В то время как не прямые реакции становятся значимыми при большей концентрации NO (> 1 mM) при его взаимодействии с супероксидом или O₂, что способствует образованию RNS – три-

оксиду азота (NO₃), диоксиду азота (NO₂), триоксиду диазота (N₂O₃), пероксинитриту (ONOO⁻) [7]. RNS также поступают в организм человека при курении, употреблении алкоголя, некоторых продуктов питания, вдыхании различных летучих источников [12]. RNS за счет повреждения клеток индуцируют два типа химического стресса – нитрозилирующий и оксидативный [10, 13]. Эффекты RNS описаны ниже.

В норме свободные радикалы нейтрализуются антиоксидантной системой. Антиоксиданты присутствуют во всех тканях и жидкостях организма, защищая от эндогенного образования свободных радикалов. Антиоксидантная система представлена аскорбиновой кислотой, α -токоферолом, флавоноидами, β -каротином, мочевой кислотой, каталазой, глутатионпероксидазой, глутатионом, супероксид-дисмутазой, небелковыми тиолами [14, 15]. Глутатион-S-трансфераза – противоопухолевый фермент слюны – защищает от повреждения ДНК [16]. Мочевая кислота, наиболее важный антиоксидант слюны, оказывает до 85% антиоксидантной активности СОПР [17].

Выявление NO в различных диагностических средах используют в качестве диагностического и прогностического маркера, а также при разработке концепции лечения и профилактики опухолевых заболеваний [10].

При повышении продукции NO происходит повреждение белков, липидов и ДНК клетки. Высокая концентрация NO индуцирует апоптоз атипичных клеток СОПР *in vitro* [17]. NO регулирует провоспалительные медиаторы, которые в свою очередь влияют на трансформацию опухоли.

Аутоокисление NO клеточных мембран приводит к формированию N₂O₃, что вызывает нитрозирование различных биологических мишеней и образование потенциально канцерогенных производных нитрозаминов и нитрозотиолов [12, 13]. Метаболизм нитрозаминов слюны основан на поглощении нитратов (NO₃) в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. В слюнных железах метаболиты азота переходят из плазмы крови в слюну, а затем в полости рта – в NO₂ [9]. Показано, что содержание NO₂ в подчелюстной и околоушной железах не отличается от содержания в смешанной слюне в здоровой группе пациентов [18].

NO образует оксиды азота (NO₂⁻, NO₃⁻), которые ингибируют ДНК-лигазу, необходимую для восстановления поврежденной молекулы ДНК [4]. При взаимодействии NO и супероксида образуется ONOO⁻, окисляющий NH- и SH-группы ферментов – NADH-убихинон-оксидоредуктазы, сукцинат-убихинон-оксидоредуктазы, аконитазы и др. ONOO⁻ также окисляет тиолы и тиоэфиры, остатки тирозина, гуанозин, повреждает углеводы, ДНК и инициирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеток [7].

Образование RNS и снижение антиоксидантной защиты организма приводит к аккумуляции нитрозилирующего стресса и поддержанию воспалительного процесса в ПР [13, 19]. Хроническое воспаление приводит к накоплению и активации лейкоцитов, увеличению продукции активных форм кислорода (ROS, reactive oxygen species) и RNS, что способствует формированию предраковых заболеваний, таких как плоский лишай СОПР [14, 20]. Увеличение экспрессии NO приводит к увеличению клеток воспаления как в очаге поражения, так и в слюне, и в крови у пациентов с различными формами плоского лишая СОПР. Установлено значительное увеличение экспрессии NO и iNOS слюны при плоском лишае СОПР со здоровой группой [19, 20].

Доказано, что экспрессия NO₂ в слюне увеличивается при всех формах плоского лишая СОПР [2]. При этом концентрация NO₂ в слюне у таких пациентов значительно повышается при стимуляции лимонным соком, что указывает на регуляцию продукции NO₂ слюнными железами за счет действия нервных импульсов [2].

Высокую заболеваемость злокачественными новообразованиями головы и шеи связывают с употреблением та-

бака и жеванием бетеля [21]. Вероятно, компоненты табака выступают в качестве инициатора воспалительного ответа, что способствует продукции ROS/RNS и усилению ПОЛ, повышению продукции NO, нарушению антиоксидантной системы [22]. Компоненты табака, содержащие NO, вызывают нитрозилирующий стресс и повреждают молекулу ДНК. В свою очередь повреждение генов приводит к увеличению ROS/RNS, что предположительно является одним из механизмов развития рака при длительном употреблении табака. Никотин также играет роль в развитии рака за счет NO-зависимого ингибирования апоптоза эпителиоцитов [23]. Повышение степени экспрессии NO, NO₂, NO₃ рассматривают в качестве биомаркеров оценки риска формирования карцином у лиц с предраковыми заболеваниями СОПР, употребляющих табак [22, 24].

Употребление алкоголя рассматривают в качестве фактора, повышающего предрасположенность к развитию карцином СОПР [25]. Метаболизм алкоголя связан с продукцией ROS и RNS. Этанол способствует продукции NO, что ускоряет апоптоз клеток нейтрофилами [26].

Установлено, что NO ингибирует NO/цГМФ-зависимый цитохром C, увеличивает экспрессию Bcl-2, контролирующей проницаемость мембран митохондрий, приводит к супрессии образования церамида, активации циклооксигеназы-2 (COX-2) [27]. Показана связь между NO и индукцией апоптоза клеток при развитии плоскоклеточного рака головы и шеи [28]. Мутации гена *p53* возможны за счет регулирования экспрессии iNOS и COX-2, что часто наблюдается при плоскоклеточном раке головы и шеи. iNOS-зависимое повреждение ДНК приводит к аккумуляции *p53* при плоском лишее СОПР и карциномах головы и шеи [11, 29, 30].

Экспрессия iNOS изучена при подслизистом фиброзе СОПР, веррукозной лейкоплакии, карциноме [31]. Авторы предположили, что NOS-зависимые механизмы вовлечены в злокачественную трансформацию предраковых участков эпителия СОПР. Установлено, что экспрессия iNOS имеет прямую зависимость с тяжестью дисплазии [11].

Показано значительное повышение экспрессии iNOS, NO или его продуктов в плазме крови и слюне при карциномах головы и шеи [32]. Увеличение концентрации NOS напрямую зависит от стадии рака при опухолях головы и шеи. Степень экспрессии iNOS коррелирует со стадией развития опухоли при раке головы и шеи [7, 8].

In vitro показано, что увеличение экспрессии NO не вызывает повреждение фибробластов, кератиноцитов, эпителиальных клеток СОПР, и, как следствие, экспрессия NO в слюне связана с длительным течением воспаления СОПР [2].

NO участвует в формировании неоплазии, повреждении ДНК клетки за счет прямого действия или при ингибировании репарации ДНК. RNS – посредник между повреждением и формированием мутаций [7]. Данные о влиянии NO на активность каспаз противоречивы. С одной стороны, NO ингибирует активность каспаз и стимулирует синтез белков теплового шока, оказывая антиапоптотическое действие [7], с другой – участвует в реакциях S-нитрозилирования каспаз, активирует их и инициирует апоптоз клеток [33].

Большой интерес представляет роль NO в росте и метастазировании солидной опухоли, где NO оказывает одновременно ингибирование и активацию роста опухоли. Повышенная экспрессия NOS обнаружена при различной локализации онкологии, в том числе рака головы и шеи. Исследования показали повышенную регуляцию NOS при плоскоклеточном раке головы и шеи, что связывают с канцерогенезом СОПР [7]. Предполагается, что NO модулирует различные события, связанные с раком, включая ангиогенез, апоптоз, клеточный цикл, инвазию и метастазирование клеток опухоли [34].

Показано взаимодействие NO с матриксными металлопротеиназами (MMP). NO стимулирует инвазию клеток опухоли за счет стимуляции активности MMP-2, MMP-9,

подавления ингибитора матриксной металлопротеиназы-2 (TIMP-2) и, возможно, TIMP-3 [7].

NO играет важную роль в метилировании ДНК и модификацию гистонов. Одна из важнейших функций NO в формировании опухоли – регуляция ангиогенеза. eNOS эндотелиоцитов сосудов опухоли способствует притоку крови за счет дилатации артериол, уменьшения взаимоотношения лейкоцитов и эндотелия, увеличения сосудистой проницаемости [8]. Повышение проницаемости эндотелия сосудов регулируется продукцией VEGF и синтезом NO. Также NO инициирует ангиогенез при активации COX-2, которая стимулирует продукцию проангиогенного фактора и простагландин. В итоге усиливается рост опухоли за счет увеличения сосудистой проницаемости и ингибирования апоптоза при повышенной продукции Bcl-2 [8].

Установлена прямая зависимость между концентрацией NO и цитотоксичностью клеток опухоли *in vitro* при карциномах головы и шеи, при которых происходит существенное изменение свободнорадикального состава слюны [7]. Высокая степень экспрессии NO в слюне обнаружена при наличии язвенно-пролиферативных очагов карцином головы и шеи. У таких пациентов также выявлено глубокое окисление ДНК и белков слюны, усиленное образование RNS, снижение активности антиоксидантной системы [17].

Заключение

В заключение необходимо отметить, что многообразие эффектов NO и его активных метаболитов определяет перспективу их изучения в качестве потенциального диагностического критерия оценки предраковых и онкологических заболеваний челюстно-лицевой области. Изучение метаболитов NO в ротовой жидкости может быть использовано для мониторинга активности предраковых заболеваний СОПР на всех этапах проводимого курса лечения и после него. Неинвазивность, высокая информативность, относительная доступность данного метода определяют необходимость дальнейшего изучения роли NO в качестве скринингового метода диагностики предраковых заболеваний, оценки риска трансформации в cancer *in situ*, повышения эффективности лечения и мониторинга состояния пациентов до и после лечения, составления прогноза течения заболевания.

Конфликт интересов

Авторы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вавилова Т.П., Янушевич О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. М.: БИНОМ; 2014.

REFERENCES

1. Vavilova T.P., Yanushevich O.O., Ostrovskaya I.G. *Saliva. Analytical possibilities and prospects. [Slyuna. Analiticheskie vozmozhnosti i perspektivy]*. Moscow: BINOM; 2014. (in Russian)
2. Ohashi M., Iwase M., Nagumo M. Elevated production of salivary nitric oxide in oral mucosal diseases. *J. Oral Pathol. Med.* 1999; 28: 355–9. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/sci-hub.io/doi/10.1111/j.1600-0714.1999.tb02053.x/abstract>
3. Tuteja N., Chandra M., Tuteja R., Miska M.K. Nitric oxide as a unique bioactive signaling messenger in physiology and pathophysiology. *J. Biomed. Biotechnol.* 2004; 4: 227–37. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/S110724304402034>
4. Moncada S., Higgs E.A. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br. J. Pharmacol.* 2006; (1): 193–201. Doi:10.1038/sj.bjp.0706458.
5. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S., Byrns R.E., Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987; 84: 9265–9. Available at: <http://www.pnas.org/sci-hub.io/content/84/24/9265.short>

6. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelial-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; 327: 524–6. Available at: <http://www.nature.com/sci-hub.io/nature/journal/v327/n6122/abs/327524a0.html>
7. Korde S., Sridharan G., Gadbail A., Poornima V. Nitric oxide and oral cancer: A review. *Oral Oncol*. 2012; 48: 475–83. Doi:10.1016/j.oraloncology.2012.01.003.
8. Metwally H., Ebrahem A.-M., Saku T. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in oral lichen planus: An immunohistochemical study for the correlation between vascular and inflammatory reactions. *J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol*. 2014; 26 (3): 390–6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoms.2013.09.009>
9. Sessa W.C., Prichard K., Seyedi N., Wang J. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ. Res*. 1994; 74: 349–53. Available at: <http://circres.ahajournals.org/sci-hub.io/content/74/2/349.short>
10. Manisundar N., Julius A., Amudhan A., Hemalatha V.T., Manigandan T. Nitric oxide as an inflammatory biomarker in oral and systemic diseases – a systematic review. *Middle-East J. Sci. Res*. 2014; 20 (7): 881–6. Doi:10.5829/idosi.mejsr.2014.20.07.82174.
11. Brennan P.A. Expression of inducible nitric oxide synthase and p53 in oral epithelial dysplasia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod*. 2000; 90: 624–9. Doi:10.1067/moe.2000.108800.
12. Jaiswal M., LaRusso N.F., Gores G.J. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2001; 281: 626–34. Available at: <http://ajpgi.physiology.org/sci-hub.io/content/ajpgi/281/3/G626.full.pdf>
13. Beevi S.S., Rasheed M.H., Geetha A. Evidence of oxidative and nitrosative stress in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Clin. Chim. Acta*. 2007; 375: 119–23. Doi:10.1016/j.cca.2006.06.028.
14. Hassan I., Keen A., Majid S., Hassan T. Evaluation of the antioxidant status in patients of lichen planus in Kashmir valley – A hospital based study. *J. Saudi Soc. Dermatol. Dermatol. Surg*. 2013; 17: 13–6. Doi: 10.1016/j.jssdds.2012.12.002.
15. Nagler R.M., Klein I., Zarzhevsky N., Drigues N., Reznick A.Z. Characterization of the differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Radic. Biol. Med*. 2002; 32: 268–77. Available at: <http://www.sciencedirect.com/sci-hub.io/science/article/pii/S0891584901008061>
16. Sturgis E.M., Wei Q. Genetic susceptibility-molecular epidemiology of head and neck cancer. *Curr. Opin. Oncol*. 2002; 4 (3): 310–7. Available at: http://journals.lww.com/sci-hub.io/co-oncology/Abstract/2002/05000/Genetic_susceptibility_molecular_epidemiology_of.10.aspx
17. Salian V., Demeri F., Kumari S. Estimation of salivary nitric oxide and uric acid levels in oral squamous cell carcinoma and healthy controls. *Clin. Cancer Invest. J*. 2015; 4 (4): 516–9. Doi: 10.4103/2278-0513.158456.
18. Xia D.S., Deng D.J., Wang S.L. Destruction of parotid glands affects nitrate and nitrite metabolism. *J. Dent. Res*. 2003; 82: 101–5. Available at: <http://jdr.sagepub.com/sci-hub.io/content/82/2/101.short>
19. Panjwani S., Bagewadi A., Keluskar V., Malik R., Rai S., Misra D. Estimation and comparison of levels of salivary nitric oxide in patients with oral lichen planus and controls. *Int. J. Prev. Med*. 2013; 4 (6): 710–4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sci-hub.io/pmc/articles/PMC3733040>
20. Bansal S.K. Correlation between nitric oxide level and stress in lichen planus patients. *J. Adv. Med. Dent. Sci*. 2014; 1 (2): 38–41. Available at: <http://www.jamdsr.com/pdf1/CorrelationbetweennitricoxidelevelandstressinLichenPlanuspatients2.pdf>
21. Patel B.P., Rawal U.M., Rawal R.M., Shukla S.N., Patel P.S. Tobacco, antioxidant enzymes, oxidative stress, and genetic susceptibility in oral cancer. *Am. J. Clin. Oncol*. 2008; 31 (5): 454–9. Doi: 10.1097/COC.0b013e31816a61da.
22. Rasheed M.H., Beevi S.S., Geetha A. Enhanced lipid peroxidation and nitric oxide products with deranged antioxidant status in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2007; 43: 333–8. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.02.013.
23. Banerjee A.G., Gopalakrishnan V.K., Vishwanatha J.K. Inhibition of nitric oxide-induced apoptosis by nicotine in oral epithelial cells. *Mol. Cell. Biochem*. 2007; 305: 113–21. Doi: 10.1007/s11010-007-9534-2.
24. Korde S.D., Basak A., Chaudhary M., Goyal M., Vagga A. Enhanced nitrosative and oxidative stress with decreased total antioxidant capacity in patients with oral precancer and oral squamous cell carcinoma. *Oncology*. 2011; 80: 382–9. Doi: 10.1159/000329811.
25. Hashibe M., Brennan P., Benhamou S., Castellsague X., Chen C., Curado M.P. et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J. Natl. Cancer Inst*. 2007; 99 (10): 777–89. Doi: 10.1093/jnci/djk179.
26. Singhal P.C., Patel P., Nahar N., Franki N., Kapasi A., Reddy K. et al. Ethanol-induced neutrophil apoptosis is mediated through nitric oxide. *J. Leukoc. Biol*. 1999; 66: 930–6. Available at: <http://www.jleukbio.org/sci-hub.io/content/66/6/930.short>
27. Choi B.M., Pae H.O., Jang S.I., Kim Y.M., Chung H.T. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. *J. Biochem. Mol. Biol*. 2002; 35: 116–26. Doi: 10.5483/BMBRep.2002.35.1.116.
28. Bentz B.G., Chandra R., Haines G.K., Robinson A.M., Shah P.B.S., Radosevich J.A. Nitric oxide and apoptosis during human head and neck squamous cell carcinoma development. *Am. J. Otolaryngol*. 2002; 23: 4–11. Doi: 10.1053/ajot.2002.28772.
29. Calenic B., Okamura K., Yaegakia K., Tovar S., Tanaka T., Imai T. Role of p53-mediated apoptotic pathway in oral lichen planus: Relationship among pro-apoptotic, anti-apoptotic, and keratinocytic markers. *J. Oral Maxillofac. Surg. Med. Pathol*. 2014; 26: 221–7. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajoms.2013.06.009>
30. Chaiyarit P., Ma N., Hiraku Y., Pinlaor S., Yongvanit P., Jintakanon D. et al. Nitrosative and oxidative DNA damage in oral lichen planus in relation to human oral carcinogenesis. *Cancer Scie*. 2005; 96 (9): 553–9. Doi: 10.1111/j.1349-7006.2005.00096.x.
31. Chen Y.-K., Hsuen S.-S., Lin L.-M. Increased expression of inducible nitric oxide synthase for human oral submucous fibrosis, verrucous hyperplasia, and verrucous carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2002; 31 (4): 419–22. Doi: 10.1054/ijom.2002.024.
32. Connelly S.T., Macabeo-Ong M., Dekker N., Jordan R.C.K., Schmidt B.L. Increased nitric oxide levels and iNOS over-expression in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2005; 41: 261–7. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.09.007.
33. Maejima Y., Adachi S., Morikawa K., Ito H., Isobe M. Nitric oxide inhibits myocardial apoptosis by preventing caspase-3 activity via S-nitrosylation. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 2005; 38: 163–74. Doi: 10.1016/j.yjmcc.2004.10.012.
34. Ying L., Hofseth L.J. An emerging role for endothelial nitric oxide synthase in chronic inflammation and cancer. *Cancer Res*. 2007; 67: 1407–10. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2149.

Поступила 21.01.16

Принята в печать 04.04.16