Archive of SID

REVIEW ARTICLE

Role of Nitric Oxide in Biological Systems: A Systematic Review

Fatemeh Mirzaei[1],
Mozafar Khazaei[2]

[1] PhD Student in Anatomical Sciences, Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah,Iran
[2] Professor, Fertility and Infertility Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received Jan 14, 2017; Accepted -May 1, 2017)

Abstract

Nitric oxide (NO) is known as an unstable signaling molecule that can be produced by three different NO synthase (NOS) isoforms. It plays a vital role in a wide range of physiological processes in the body. For instance, in cardiovascular system NO acts as a blood vessel relaxant, while in central nervous system (CNS) it acts as a neurotransmitter. In reproductive system it regulates gonadotropin hormone, oocyte maturation, ovulation, movement of fallopian tube, contraction of uterus during labor, capacitation of sperm, erection, and ejaculation. It has been reported that NO regulates secretion, absorption and motility of gastrointestinal system. It also plays a significant role in the whole process of inflammation and dynamics of Ca^{+2} muscles are regulated by NO concentrations. This gas also relaxes the blood vessels and airways of respiratory system. It regulates angiogenesis, apoptosis, cell cycle, invasion, and metastasis. In this review article, several studies on NO and biological processes were investigated using PubMed, Scopus, Science direct, and Web of Science. NO acts like a double-edged sword in physiology and pathology of the biological systems. Due to the important role of NO in biological systems, it can be used as a therapeutic goal in various diseases. The aim of this review article was to evaluate the importance and role of NO in biological systems and related process including inflammation, blood clotting, cancer, and metastasis.

Keywords: nitric oxide, nitrite, nitrate, nitric oxide synthase, biological systems

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (150):192- 222 (Persian).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

www.SID.ir

Archive of SID

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره 150 تیر سال 1396 (222- 192)

نقش نیتریک اکسید در سیستم های بیولوژیک بدن: یک مرور سیستماتیک

فاطمه میرزایی[1]
مظفر خزاعی[2]

چکیده

نیتریک اکسید (Nitric Oxide: NO) یک مولکول پیام‌رسان ناپایدار است که توسط سه ایزوفورم مختلف تولید می‌شود و در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای فیزیولوژیک بدن نقش دارد. به‌عنوان مثال، در سیستم قلبی عروقی یک فاکتور شل کننده عروق بوده و در سیستم عصبی مرکزی به‌عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می‌کند. تنظیم هورمون‌های گنادوتروپین، بلوغ تخمک، تخمک‌گذاری، حرکات لوله رحم، انقباضات رحم طی زایمان، ظرفیت‌یابی اسپرم، نعوظ و انزال از جمله عملکردهای این مولکول در سیستم تناسلی است. ترشح، جذب و تنظیم حرکات دستگاه گوارش نیز تحت تاثیر NO قرار می‌گیرد. NO در تمامی مراحل التهاب نقشی عملکردی دارد و عضلات تحت‌تأثیر غلظت NO دینامیک Ca^{+2} را تنظیم می‌کنند. این گاز در سیستم تنفسی نیز باعث شل‌شدن عروق و مجاری تنفسی می‌شود و نیز رگ‌زایی(آنژیوژنز)، آپوپتوز، چرخهٔ سلولی، تهاجم و متاستاز نیز تحت تأثیر ترشح و غلظت NO قرار می‌گیرند. در این مقالهٔ مروری، مطالعات مختلف مرتبط با NO و فرآیندهای بیولوژیک از پایگاه‌های علمی medline، pubmed، sciencedirect و scopus گردآوری شده و پس از بررسی اولیه، مقالات منتخب وارد مطالعه شدند. NO مانند یک شمشیر دولبه عمل کرده و عدم تعادل در میزان آن منجر به حالت‌های پاتولوژیک می‌شود. با توجه به نقش گسترده NO در سیستم‌های بیولوژیک بدن، می‌توان از آن به عنوان یکی از اهداف درمانی در بیماری‌های مختلف استفاده کرد. هدف از مقاله مروری حاضر بررسی اهمیت و نقش NO در سیستم‌های بیولوژیک بدن و همچنین فرآیندهایی همچون التهاب، انعقاد خون، سرطان و متاستاز می‌باشد.

واژه های کلیدی: نیتریک اکسید، نیتریت، نیترات، نیتریک اکساید سنتاز، سیستم‌های بیولوژیک

مقدمه

نیتریک اکسید (Nitric Oxide: NO) گازی با نیمه‌عمر کوتاه (چند ثانیه) است که اثرات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی متنوعی برای آن گزارش شده است. در بسیاری از سیستم‌های بیولوژیکی بدن، NO به‌عنوان یک مولکول پیام‌رسان عمل می‌کند و اثرات خود را از طریق تولید گوانوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic GuanosineMonophosphate: cGMP) به‌جا می‌گذارد. NO در بدن توسط آنزیم نیتریک اکسید

مولف مسئول: مظفر خزاعی - مرکز تحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران E-mail: mkhazaei1345@yahoo.com
1. دانشجوی دکتری علوم تشریحی، کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
2. استاد، مرکزتحقیقات باروری و ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تاریخ دریافت : 1395/10/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1395/10/27 تاریخ تصویب : 1396/2/11

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017
www.SID.ir

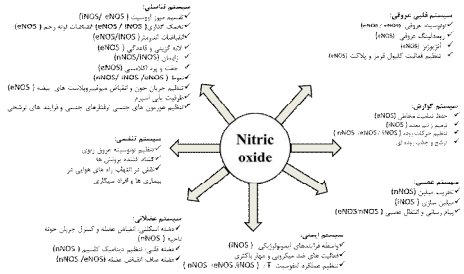
Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

سنتاز (Nitric Oxide Synthases: NOS)، از اسید امینه ال- آرژنین سنتز می‌شود. این آنزیم از سه ایزوفرم اصلی شامل نوع عصبی، آندوتلیال و القایی تشکیل شده است(1).

همان‌گونه که در تصویر شماره 1 آمده است، NO در سیستم‌های بیولوژیک بدن اثرات متفاوتی دارد، به‌عنوان مثال، در سیستم قلبی عروقی به‌عنوان فاکتور شل‌کننده عروقی مشتق شده از آندوتلیوم (Endothelium Derived Relaxing Factor: EDRF) عمل می‌کند(2) و در سیستم عصبی مرکزی به‌عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می‌کند. از طرف دیگر، NO در سمیت سلولی با واسطه نوتروفیل، تجمع پلاکتی، جریان خون، انتقال سیناپسی و تقویت حافظهٔ طولانی‌مدت نقش دارد(3، 4) و در بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک سیستم تناسلی از جمله تخمک‌گذاری و قاعدگی(5)، ظرفیت‌یابی و تحرک اسپرم(6) ایفای نقش می‌کند.

NO در سیستم گوارش نیز نقش حفاظتی داشته و در ترشح، جذب و حرکات دستگاه گوارش مؤثر است(7). از عملکردهای NO در سیستم ایمنی نیز می‌توان به آثار ضد ویروسی، ضد میکروبی، تحریک و سرکوب سیستم ایمنی و آثار سیتوتوکسیک و سیتوپروتکتیو اشاره نمود(8). از سوی دیگر، از NO به‌عنوان شل‌کنندهٔ عروق ریوی و گشادکننده برونش در نوزادان مبتلا به پرفشاری مزمن خون ریوی، همچنین در بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی حاد و در طول عمل جراحی قلب و پیوند عضو استفاده می‌شود(9). با توجه به نقش گسترده نیتریک اکسید در بدن، در مقالهٔ مروری حاضر، نقش آن در سیستم‌های بیولوژیک مورد بررسی قرار می‌گیرد.



تصویر شماره 1: نقش نیتریک اکساید در سیستم های بیولوژیک بدن

eNOS: Endothelial nitric oxide synthase
nNOS :NeuronalNitric Oxide Synthase
iNOS: Inducible Nitric Oxide Synthase

نقش نیتریک اکسید در سیستم قلبی عروقی

NO در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیک قلب، به‌ویژه در عملکرد سلول‌های سیستم عروقی نقش دارد(2) و از طریق تحریک گوانیلیل سیکلاز محلول (Soluble Guanylyl Cyclase: sGC) که نهایتاً منجر به تولید گوانوزین مونوفسفات حلقوی (Cyclic Guanosine Monophosphate: cGMP) می‌شود، انقباض سلول های عضلات صاف عروق را تنظیم می‌کند.

NO رادیکال آزادی است که به‌طور بالقوه به‌عنوان فاکتوری درون‌زا و شل‌کنندهٔ آندوتلیوم عمل می‌کند(10). بعد از شناخت NO، مشخص شد که این ترکیب به‌عنوان یک تنظیم کنندهٔ فیزیولوژیکی در سیستم قلبی عروقی عمل می‌کند، لذا اختلال در تولید و یا فراهمی زیستی و نیز اختلال در مسیر سیگنالینگ آن به بیماری‌هایی مانند پرفشاری خون، تصلب شرایین و اختلالات عروقی می انجامد(2).

منابع تولید نیتریک اکسید درعروق و بدن (تصویر شماره 2)

1- ال- آرژینین (L-arginine): ال- آرژینین یک منبع تولید NO است. سه ژن مشخص، ایزوآنزیم‌های NOS (Nitric Oxide Synthase) را کد کرده و تولید NO را کاتالیز می‌کنند که عبارت‌اند از: NOS عصبی (Neuronal Nitric Oxide Synthase: nNOS یا NOS-1)، NOS القاشونده توسط سیتوکین (Inducible Nitric Oxide Synthase: iNOS یا NOS-2) و NOS آندوتلیال (Nitric Oxide Synthase Endothelial:e NOS یا NOS-3). تولید NO از ال- آرژنین توسط NOS نیاز به حضور کوفاکتورهای مختلف از جمله تتراهیدروبیوپترین (Tetrahydrobiopterin: BH4)، فلاوین آدنین دی نوکلئوتید (Flavin Adenine Dinucleotide: FAD)، فلاوین مونونوکلئوتید (Flavin Mono Nucleotide: FMN)،

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

کالمودولین (Calmodulin: CaM) و پروتوپورفیرین IX (Protoporphyrin IX) دارد(10).

eNOS مهم‌ترین ایزوفرم تنظیم‌کنندهٔ عملکرد عروقی است و فعالیت آن می‌تواند توسط چندین محرک، از جمله استیل کولین، برادی کینین، هیستامین و 17بتا-استرادیول، در هر دو روش وابسته به کلسیم و مستقل از کلسیم، آغاز شده و افزایش یابد، بدین‌صورت که استیل کولین، برادی کینین و هیستامین، بر گیرنده‌های ویژه در غشای سلول‌های آندوتلیال عمل کرده و غلظت کلسیم درون‌سلولیِ متصل به کالمودولین را افزایش داده و منجر به فعال‌شدن دومین (ناحیه) اتصالی کالمودولین در eNOS می‌شوند(2).

2- تولید نیتریک اکسید با واسطه S-nitrosothiols

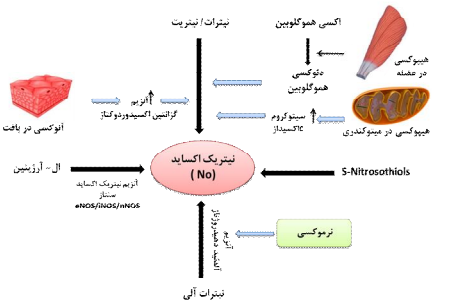
S-nitrosothiolها نه‌تنها به‌عنوان عوامل تنظیمیِ بیان NOS بلکه به‌مثابه منابع NO نیز عمل می‌کنند. در سلول‌های آندوتلیال، S-nitrosothiolها می‌توانند از طریق منابع اگزوژن یا از طریق NO درون‌زا، توسط eNOS تشکیل شوند. هم‌چنین یک ذخیره در گردشِ S-nitrosoalbumin در پلاسما وجود دارد که سطح آن دارای ارتباط مستقیم با فعالیت NOS است. بنابراین کاهش S-nitrosoalbumin سبب کاهش تولید NOS می‌شود(11).

3- تولید نیتریک اکسید با واسطه نیتریت و نیترات:

نیتریت و نیترات که از محصولات متابولیسم NO هستند، به‌عنوان یک مخزن NO نیز عمل می‌کنند(7، 8). در واقع، تحت شرایط خاصی، آنزیم‌های مختلف می‌توانند احیاء نیتریت یا نیترات از NO را کاتالیز کنند(2). هموگلوبین پروتئین حاوی آهن در گلبول قرمز است که در حمل و نقل اکسیژن نقش دارد. این سنسور اکسیژن در شرایط هیپوکسی سبب تولید NO از نیتریت می‌شود. هنگامی که هموگلوبین از 60-40 درصد اکسیژن اشباع و در pH حدود 6/4 است، حداکثر تولید NO از نیتریت رخ می‌دهد. میوگلوبین نیز پروتئینی آهن‌دار است که در سلول‌های عضلانی، اکسیژن به آن متصل می‌شود(12).

سنسورهای اکسیژنی هموگلوبین و میوگلوبین در شرایط هیپوکسی به‌جای پاکسازی NO، سبب تولید NO می‌شوند که این حالت با انتشار NO، اتساع عروق و افزایش جریان خون به بافت هیپوکسیک را به‌همراه دارد. در بافتِ دچار آنوکسی (فقدان اکسیژن در بافت)، آنزیم گزانتین اکسیدوردوکتاز (Xanthine Oxidoreductase) نیز باعث تولید NO از نیترات و نیتریت می‌شود که این مکانیسم به‌عنوان یک عامل محافظتی در برابر ایسکمی عمل می‌کند(2). به‌طور مشابه، در شرایط هیپوکسی(پایین بودن سطح اکسیژن)، سیتوکروم اکسیداز-c (Cytochrome c oxidase)، سبب تولید NO از نیتریت در میتوکندری می‌شود و فرآیند تولید NO با کاهش pH، افزایش می‌یابد. آلدهید دهیدروژناز (Aldehyde Dehydrogenase2: ALDH2) تحت شرایط نرمواکسیژنی (سطح نرمال اکسیژن) به‌طور مؤثری تبدیل ترکیبات نیترات آلی، مانند نیتروگلیسرین را به NO کاتالیز می‌کند(2).

سیتوکروم ردوکتاز P450 (Cytochrome reductase P450) و سیتوکروم P450 (Cytochrome P450)، به‌ترتیب، از طریق کاهش نیترات و نیتریت، آزادسازی NO را القاء می‌کنند(13). همان‌طور که ذکر شد، NO تولیدشده توسط eNOS، یک مولکول سیگنالی کلیدی در هموستاز عروقی است(14).



تصویر شماره 2: منابع تولید نیتریک اکساید در بدن

eNOS: Endothelial nitric oxide synthase
nNOS: Neuronal Nitric Oxide Synthase
iNOS :Inducible Nitric Oxide Synthase

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

مکانیسم های تنظیمی فعالیت eNOS

eNOS دارای یک ساختار همولوگ متشکل از دو زیر واحد یکسان است. هر زیر واحد حاوی یک بخش ردوکتاز در انتهای C و یک بخش اکسیژناز در انتهای N است. بین این دو زیر واحد، دومین (ناحیه) اتصالی کالمودولین قرار گرفته که نقشی کلیدی در ساختار و عملکرد آنزیم ایفا می‌کند. شکل هندسی هر زیر واحد دارای مکان اتصال برای نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate: NADPH)، فلاوین آدنین دی نوکلئوتید (FAD)، فلاوین مونونوکلئوتید (FMN)، هم (heme)، تتراهیدرو بیوپترین (BH4) و سوبسترای ال- آرژینین است. برای به‌دست آوردن فعالیت کامل کاتالیزوری در شرایط فیزیولوژیکی، حوزه اکسیژناز در N ترمینال و حوزه ردوکتاز در C ترمینال eNOS، باید در حضور هم (heme)، BH4 و کمپلکس Ca^{2+}/CaM به هم متصل شوند(15).

eNOS به طورکلی از طریق افزایش سطح Ca^{2+} داخل سلولی و هجوم Ca^{2+} خارج سلولی، فعال می شود. علاوه بر این، eNOS، مستقل از Ca^{2+} و توسط نیروهای مکانیکی و پروتئین G نیز فعال می‌شود(16).

Protein90 Heat Shock (HSP90) نیز به‌عنوان یک تنظیم‌کنندهٔ فعالیت eNOS شناخته شده است(3) و Bucci و همکاران(17) نشان دادند که سیگنالینگ HSP90 برای انتشار NO و عملکرد آندوتلیال بسیار مهم است.

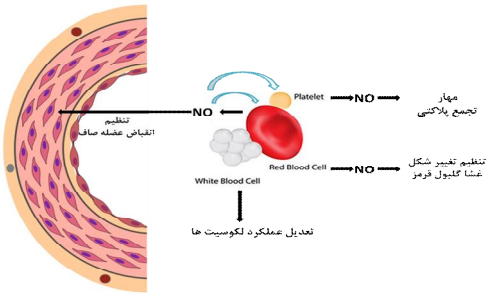
نقش نیتریک اکسید در سلول‌های خونی (تصویر شماره 3)

گلبول‌های قرمز خون

گلبول‌های قرمز خون یک نیتریک اکسید سنتاز عملکردی را بیان می کنند(18) و می‌توان خون انسان، به‌ویژه گلبول‌های قرمز را به‌عنوان یکی از مخازن اصلی NO در نظر گرفت(19). شواهد حاکی از آنند که گلبول‌های قرمز انسان نوع فعال و کاربردی eNOS را بیان می‌کنند و این آنزیم در غشای پلاسمایی و سیتوپلاسم گلبول قرمز مکان‌یابی شده است. فعالیت NOS گلبول قرمز، تغییر شکل غشاء RBC را تنظیم کرده و مانع از فعال‌شدن پلاکت‌ها می‌شود(18) هم‌چنین در تعدیل عملکرد لکوسیت‌ها نیز نقش دارد(19).

پلاکت‌ها

NO بیش از آن‌که یک گشادکنندهٔ عروق باشد به‌عنوان یک عامل ضدتجمع پلاکتی عمل کرده و نقش مهمی در تنظیم هموستاز عروقی ایفاء می‌کند. به‌نظر می‌رسد پلاکت‌های خون نه‌تنها در هموستاز طبیعی شرکت می‌کنند، بلکه در اختلالات ترومبوتیک نیز نقش دارند(20).



تصویر شماره 3: نقش نیتریک اکسید در سلول‌های خونی. NO تولید شده توسط گلبول قرمز و پلاکت بر لکوسیت‌ها، عضلات صاف جدار عروق و همچنین پلاکت و گلبول‌های قرمز تاثیر می‌گذارد.

نقش eNOS در التهاب مزمن و سرطان

نیتریک اکسید یک رادیکال آزاد مؤثر در سرطان است و eNOS می‌تواند وقایع مرتبط با سرطان (آنژیوژنز، آپوپتوز، چرخهٔ سلولی، تهاجم و متاستاز) را تنظیم کند(3). هم‌چنین NO می‌تواند با سوپراکساید واکنش داده و واسطه‌های ثانویهٔ نیرومندی مانند پروکسی نیتریت (Peroxynitrite:$ONOO^-$) و دی اکسید نیتروژن (Nitrogen Dioxide: NO_2) را تشکیل دهد

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

که این واسطه‌ها اثرات سیتوتوکسیک خود را از طریق تأثیر بر متابولیسم چربی و آسیب DNA و تغییرات پس‌ترجمه‌ایِ پروتئین اعمال می‌کنند. سطوح پایین NO که توسط ایزوفرم eNOS تولید می‌شود، پاتولوژیک است و می‌تواند اثرات پیش‌سرطانی داشته باشد(21).

NO ارتباط تنگاتنگی با وضعیت التهابی دارد و به‌عنوان یک میانجی کلیدی التهاب عمل می‌کند. ایزوفورم eNOS که باعث تولید NO در حد نانومولار می‌شود، نقش مهمی در التهاب داشته و می‌تواند بیان مولکول‌های پیش‌التهابی مانند فاکتور هسته‌ای-kB (Nuclear Factor–Kappa B: NF-kB) و سیکلواکسیژناز 2 (Cyclooxygenase$_2$:cox$_2$) (22) و همچنین سیتوکین‌های پیش‌التهابی را تنظیم کند. باید به این نکته توجه کرد که بر اساس نوع سلول و بافت مورد بررسی، eNOS دارای هر دو نقش پیش‌التهابی و ضدالتهابی است(3). ثابت شده است که NO مشتق از eNOS، در داخل بدن نقش مهمی در برخی از وقایع اساسی التهاب، مانند چسبندگی سلولی، ارتشاح سلولی و هم‌چنین تعدیل نفوذپذیری عروق و رگ‌زایی دارد(23). بنابراین، NO مشتق از eNOS می‌تواند نقش مهمی در حفظ هموستاز در شرایط فیزیولوژیکی داشته باشد(23). مشاهدات بالینی متعدد نشان می‌دهند که اختلال در تنظیم بیان eNOS در هر دو نوع تومور سلول مخاطی و عروقی وجود دارد و عوامل پیش‌ساز تومور، مانند استروژن باعث القای بیان ژن eNOS در سلول‌های تومور می‌شود(24).

نقش نیتریک اکسید در آپوپتوز

NO می‌تواند به عنوان یک عامل آپوپتوتیک و نیز عامل آنتی‌آپوپتوتیک عمل کند(25، 26). بیش‌تر مطالعات نشان می‌دهند که در تومورهای اپیتلیال eNOS دارای نقش آنتی آپوپتوتیک است(3) و eNOS فاکتور نکروز دهنده تومور ناشی ازگونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species: ROS) را در سلول‌های تومور پروستات مهار می‌کند (27, 28).eNOS آپوپتوز را از طریق افزایش سطح Bcl-2 و گوآنیلات سیکلاز محلول (Soluble Guanylyl Cyclase:SGC)کاهش می‌دهد(29).

در مطالعه ما اثر نوسکاپین(Noscapine)، یک آلکالوئید جداشده از تریاک، بر قابلیت بقای سلول‌های اپیتلیال واسترومال آندومتر بررسی و نشان داده شدکه نوسکاپین قابلیت بقای سلولهای اپیتلیال واسترومال آندومتر را به‌صورت وابسته به دوز و مدت زمان تجویز به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد و موجب القای آپوپتوز می‌شود. در این مطالعه نوسکاپین، ترشح NO را در این سلول‌ها کاهش داد. در واقع غلظت بالای نوسکاپین،ترشح NO از سلول‌های استرومال واپیتلیال آندومتر را مهار می‌کند. اگرچه در این مطالعه، کاهشNO معنی دار نبود اما این کاهش درسلول‌های اپیتلیال نسبت به سلول‌های استرومال، متناسب و هم جهت با میزان آپوپتوز این سلول‌ها بود(30).

نقش نیتریک اکسید سنتاز در تهاجم و متاستاز

گوانیلیل سیکلاز محلول (SGC) گیرندهٔ اصلی NO در غشای سلولی است. هنگامی که NO به SGC متصل می‌شود، بخش کاتالیزوری داخل سلولی آن فعال شده و تبدیل GTP به cGMP را کاتالیز می‌کند و سپس پروتئین کینازG (protein kinase G: PKG) و کیناز تنظیم‌شده با سیگنال خارج سلولی (Extracellular signal–regulated kinases) فعال می‌شوند. فعال‌سازی این مسیر سیگنالینگ به‌عنوان یک علامت برای مهاجرت سلول‌های سرطانی است و گامی ضروری در حملهٔ سلول‌های تومور و متاستاز محسوب می‌شود(31).

NO مرتبط با eNOS می‌تواند نفوذپذیری سد خونی تومور را افزایش داده و در تهاجم تومور نقش داشته باشد. مطالعات بالینی بر نمونه‌های سرطان رودهٔ بزرگ انسان نشان می‌دهد که بیان بالای ژن eNOS با تهاجم

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

عروقی سلول‌های تومور از جمله سلول‌های سرطانی تروفوبلاست، در ارتباط است(32). به‌نظر می‌رسد eNOS تهاجم سلول‌ها را با مهارکنندهٔ بافتی متالوپروتئیناز 2 و 3 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 2 ,3: TIMP-2, TIMP-3) تحریک می‌کند(33) و NO مشتق از ماکروفاژ نیز می‌تواند باعث مهار رشد و تکثیر سلول‌های کشندهٔ تومور در شرایط برون‌تن شود(34).

Suschek و همکاران (35) دریافتند که iNOS در سلول‌های توموری مغزی، پستان، ریه و رودهٔ بزرگ بیان می‌شود و NO می‌تواند تکثیر سلول‌های T را مهار و یا آپوپتوز آن‌ها را القاء کند، که همین باعث سرکوب سیستم ایمنی بدن میزبان می‌شود. در مقابل، مطالعه Kwak و همکاران(36) نشان داد که مرگ سلول‌های توموری را می‌توان با القاء iNOS در سلول‌های سرطانی ایجاد کرد. این iNOS در پاسخ به اینترفرون گاما (Interferon gamma: IFNγ) و فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (Tumor Necrosis Factor: TNF) که توسط لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک آزاد می‌شوند، تولید می‌شود. تحقیقات بیشتر توسط Xu و همکاران(37) تأیید کرد که iNOS بیان شده توسط تومور، قادر به القای رشد و تشکیل عروق جدید و تهاجم تومور از مسیر ایجاد جهش در ژن P53، با دخالت فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) است. هم‌چنین، قراردادن سلول‌های تومور در معرض NO، سبب تنظیم مجدد زیر واحد کاتالیتی یکی از پروتئین کینازهای وابسته به DNA که برای ترمیم شکست‌های DNA ضروری است، می‌شود(38).

نقش نیتریک اکسید در رگ زایی

در مدل‌های کشت سلولی، eNOS نقش اساسی در تکثیر سلول آندوتلیال بازی می‌کند و میانجی مهمی برای برخی از مواد محرک رشد آندوتلیوم، مانند عامل رشد آندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) و پروستاگلاندین E_2(Prostaglandin E2: PGE_2) به‌حساب می‌آید(39). با توجه به مطالعات in vivo می‌توان دریافت که کاوئولین 1(caveolin1) مولکولی که با اتصال به eNOS آن را مهار می‌کند، باعث اختلال جریان خون تومور و نتیجتاً باعث اختلال رشد تومور می‌شود(18). کاوتراتین (Cavtratin) که یک پپتید به دست آمده از کاوئولین است و نفوذپذیری بالای آندوتلیوم عروق کوچک را کاهش می‌دهد، می تواند عملکرد eNOS را مهار کند و مانع پیشرفت تومور در موش شود(3). سوماتوستاتین نیز رگ‌زایی تومور را از طریق مهار eNOS مهار می‌کند(40).

نقش آندوتلیال نیتریک اکسید سنتازدرتجدید ساختار عروقی

eNOS ویژگی‌هایی دارد که حاکی از نقش آن به‌عنوان یک میانجیِ تجدید ساختار عروقی است. نیروهای مکانیکی ناشی از جریان خون و فشار خون عامل آزاد شدن حاد NO است و فعال‌سازی طولانی‌مدت آن باعث القا بیان eNOS در هر دو محیط In vitro و In vivo می‌شود(41، 42). NO به‌عنوان یک گشادکنندهٔ قوی عروق شناخته شده است(42، 43) که تحریک، تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضلات صاف عروق(44، 45)، تشکیل اینتیمای جدید پس از آسیب عروقی(46)، نقل و انتقال سلول‌های آندوتلیال و تشکیل عروق جدید(47، 48) و تجدید ساختار ماتریکس خارج سلولی(49) را در محیط کشت مهار می‌کند. در مجموع، این وقایع برای بازسازی دیوارهٔ عروق خونی امری ضروری هستند.

نقش نیتریک اکسید در سیستم عصبی

nNOS و eNOS در سیستم عصبی مرکزی بیان می‌شوند و دارای چندین نقش اساسی، از جمله

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

پیام‌رسانی درون سلولی و انتقال عصبی هستند(50). در سیستم عصبی مرکزی، بیانِ iNOS قابل توجه نیست، مگر این‌که تحریک سلولی رخ دهد و پس از تحریک، iNOS توسط انواع مختلفی از سلول‌ها، مانند ماکروفاژها، میکروگلی‌ها، آستروسیت‌ها(51)، الیگودندروسیت‌ها و حتی سلول‌های آندوتلیال تولید می‌شود(52).

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که NO ممکن است در پاتوژنز بیماری‌های مختلف التهاب عصبی/ دژنراتیو درگیر باشد(53). nNOS نقشی کلیدی در تخریب میلین سیستم عصبی مرکزی دارد(4). NO در بیماری‌هایی مانند مولتیپل اسکلروز (Multiple Sclerosis: MS) اثر مخربی بر میلین‌سازی به‌جای می‌گذارد. در سیستم عصبی مرکزی، الیگودندروسیت‌ها، در مقایسه با سایر سلول‌های گلیال، بیش‌ترین حساسیت را نسبت به NO دارند و ممکن است مرگ الیگودندروسیت مکانیسم اصلی در پاتوفیزیولوژی MS باشد(4).

بر اساس گزارش Arnett و همکاران(54)، نیتریک اکسید تولیدشده توسط iNOS تاحدی از دمیلینه‌شدن نورون‌ها محافظت می‌کند. بیان iNOS معمولاً همراه با شرایط التهابی است و توسط انواع رده‌های سلولی مونوسیتی- ماکروفاژی به‌میزان بسیار زیادی تولید می‌شود. NO مشتق از iNOS به‌صورت موضعی از سلول‌های التهابی و در پاسخ به محرک‌های التهابی CNS آزاد می‌شود. iNOS قادر به تولید مقادیر بیشتری از NO در مقایسه با ایزوفرم‌های nNOS و eNOS است. در مطالعه‌ای با استفاده از مدل ایجادشده توسط داروی کوپریزون (Cuprizone)، نقش iNOS در دمیلینه‌شدن و میلین‌سازیِ مجدد بررسی شده است. محققان دریافتند که موش‌های فاقد iNOS افزایشی جزئی در میزان تخریب میلین در جسم پینه‌ای نشان دادند، و موش‌های فاقد ژن nNOS به‌طور کامل در برابر تخریب میلین ناشی از کوپریزون محافظت شدند(54).

سطوح بیش از حدِ NO در مغز با آسیب بافتی ناشی از ایسکمی مغزی و سایر فرآیندهای تحلیل عصبی مرتبط است(55). از آن‌جا که NO هم در اعصاب مرکزی و هم در اعصاب محیطی از طریق تغییر شکل آرژنین به سیترولین توسط nNOS تولید می‌شود، دارویی که سرکوب‌کنندهٔ تولید محصولات NO از طریق مهار nNOS باشد، می‌تواند به‌عنوان درمانی امیدوارکننده برای برخی از انواع بیماری‌های عصبی مورد استفاده قرار گیرد(56). با توجه به خواص eNOS در تعدیل فشار خون، شناسایی یک مهار کنندهٔ nNOS که دارای تعامل حداقلی با eNOS باشد، اهمیت به‌سزایی دارد(57). تعادل بین اثرات مثبت و منفی NO مشتق از nNOS در مغز پیچیده است و باید به‌دقت سنجیده شود(58).

نقش نیتریک اکسید در سیستم عضلانی

nNOS در عضله اسکلتی

در عضلهٔ اسکلتی، سطح بالایی از nNOS (59) جهت انقباض عضله(60) و کنترل جریان خون ناحیه حضور دارد(58). عضلات اسکلتی دارای ایزوفرم نیتریک اکساید سنتاز میکرو (nNOSμ) هستند. NO در عضلاتِ در حال انقباض تولید می‌شود و با فعال‌کردن گوآنیلیل سیکلاز محلول (SGC)، باعث گشادشدن عضلات صاف جدار عروق می‌شود(58). nNOSμ عضلهٔ اسکلتی به کمپلکس پروتئین همراه با دیستروفین باند می‌شود. نکته مهم این است که جهش دیستروفین(Dystrophin) (59) و سارکوگلیکان (Sarcoglycan) (61) که زمینه‌ساز دیستروفی عضلانی انسان است، باعث از بین رفتن nNOSμ در غشاء سلول‌های عضلانی می‌شود و لذا جریان خون موضعی را مختل می‌کند(58).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

nNOS در عضلهٔ قلب

nNOSμ در شبکه سارکوپلاسمی عضلهٔ قلب قرار گرفته است(62). نقش nNOS در میوسیت‌های قلب پیچیده است و ممکن است از طریق فعال‌سازی گیرندهٔ ریانودین (Ryanodine Receptor: RyR)، مهار (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase: SERCA) SR Ca^{2+} ATPase و یا کانال Ca^{2+} و یا از طریق افزایش سطح پروتئین فسفولامبان (Phospholamban: PLB)، دینامیک Ca^{2+}را تنظیم کند(63). وجود دیستروفی عضلانی در نقایص قلبی با مهار بیان nNOS قلبی مرتبط است(64).

nNOS در عضلهٔ صاف

NO حاصل از eNOS در تنظیم فیزیولوژی شریان و فشار خون اهمیت دارد و شناسایی nNOS و nNOSμ در عضلهٔ صاف عروق (65) نشان می‌دهد که nNOS نیز در تنظیم پرفیوژن عروقی شرکت می‌کنند. بنابراین، NO مشتق از عضلهٔ اسکلتی نیز ممکن است عروق خونی را شل کند و این موضوع نشان می‌دهد که NO حاصل از ژن eNOS منحصراً تنظیم‌کنندهٔ تون عروق نیست(58).

نقش نیتریک اکسید در سیستم ایمنی

iNOS به‌طور معمول تحت شرایط فیزیولوژیکی بدن بیان نمی‌شود بلکه واسطه‌های التهابی مانند سیتوکین یا اندوتوکسین‌ها، باعث شکل‌گیری سریع آن می‌شوند(66). یکی از ویژگی‌های بارز این ایزوفرم این است که برای فعال‌شدن به افزایش سطح Ca^{2+} سلولی نیاز ندارد(67). فعال‌سازی iNOS منجر به تولید مقادیر میکرومولار از NO (بسیار بالاتر از سطح نانومولار تولیدشده توسط ژن eNOS و nNOS) می‌شود(68). Cuzzocrea و همکاران با استفاده از موش های $^{-/-}$ iNOS به این نتیجه رسیدند که NO واسطه‌طیف وسیعی از فرآیندهای ایمونولوژیکی است. عملکردهای NO در سیستم ایمنی شامل اثر سیتوتوکسیک و سیتوپروتکتیو، ضد ویروسی، ضد میکروبی، تحریک و سرکوب سیستم ایمنی است. NO نقش کلیدی در تمام مراحل عفونت دارد و دارای طیفی متنوع و تاحدودی متضاد از فعالیت‌هاست. eNO بیان‌شده در ماکروفاژها نیز قادر است این سلول‌ها را برای کشتن سلول‌های تومور و باکتری، فعال کند(8).

تولید NO در سیستم ایمنی و مکانیزم‌های تنظیم آن

تولید NO کلید اصلی بسیاری از قابلیت‌ها و ویژگی‌های سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های دندریتیک، NKها، ماست سل‌ها، ماکروفاژها و دیگر فاگوسیت‌ها است. هر دو ژن iNOS و eNOS در تمام این سلول ها یافت می‌شود، اما شواهد کافی مبنی بر بیان ایزوفرم‌های NOS توسط لنفوسیت اولیه T یا B در دست نیست(34). هر سه ایزوفرم NOS طی یک پاسخ ایمنی بیان می‌شوند و هر سهٔ آنها فرآیندهای تنظیمی مشابهی دارند. با این حال، به این دلیل که ژن‌های eNOS و nNOS در داخل سلول ایفای نقش می‌کنند، فعالیت آن‌ها توسط افزایش سطح Ca^{2+} و کالمودولین تغییر می‌کند، درحالی که iNOS تحت‌تأثیر محرک مناسب ساخته می‌شود و پروموتر ژن آن از طریق سیتوکین‌ها تنظیم می‌شود(69). برخی از عوامل رونویسی شرکت‌کننده در بیان ژن iNOS عبارت‌اند از NF-κB (Nuclear Factor–κB)، AP-1 (Activator protein1) و STAT-1α (Signal Transducer and Activator of Transcription1)(38).

ماکروفاژها سلول‌های اصلی بیان‌کننده iNOS هستند(70). به‌نظر می رسد ماکروفاژهای انسانی، iNOS را تنها تحت شرایط خاصی بیان می‌کنند(71) و NO مشتق از ماکروفاژ می‌تواند هم به‌عنوان یک مولکول بسیار سمی و هم به‌عنوان یک مولکول تنظیم‌کنندهٔ تکثیر لنفوسیت‌های T و ترشح سیتوکین‌ها عمل کند(72). (تصویرشماره 4).

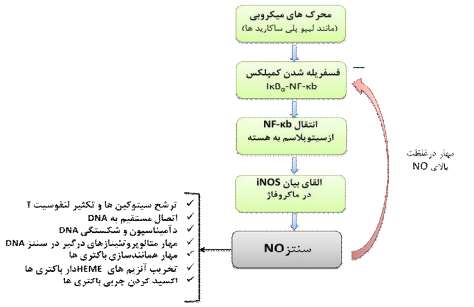
www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

No تولیدشده از iNOS از طریق مکانیسم‌های مختلف منجر به فرآیندهای ضد میکروبی می‌شود(73) و بسته به محرک میکروبی یا سیتوکینی، مسیرهای پیام‌رسانی متفاوتی فعال می‌شوند که هر کدام از آنها افزایش یا مهار بیان iNOS را به‌همراه دارند. NF-κB در سیتوزول به‌عنوان یک مجموعه $I\kappa B_\alpha$ (Inhibitor κB_α) و به‌صورت غیرفعال حضور دارد. هنگامی‌که یک القاءکننده، مانند لیپوپلی ساکارید (Lipopolysaccharide: LPS)، باعث تحریک سلول می‌شود، در نتیجه کمپلکس Inhibitor $I\kappa B_\alpha$-NF-κb (B_αNuclearFactor–κB) فسفریله ده و با انتقال NF-κBبه هسته، بیان ژن iNOS را القاء می‌کند(74). مطالعات Musial و Eissa، سرکوب القا iNOS از طریق بلاک‌کردن و تخریب IκB، توسط برخی از ترکیبات را تأیید می‌کند(75).

سطح NO نیز می‌تواند تولید خود را تنظیم کند، به‌طوری که به‌دنبال تحریک اولیهٔ ماکروفاژ توسط سیتوکین‌ها، هنگامی که غلظت NO کم است، تنظیم مثبت NFκB انجام می‌شود و بنابراین iNOS تولید می‌شود (فیدبک مثبت). در شرایط بالا بودن NO، فرایند عکس رخ می‌دهد (فیدبک منفی) که این می‌تواند یک مکانیزم کمک‌کننده جهت جلوگیری از تولید بیش از حد NO و آسیب‌های مرتبط با آن باشد(76). بر اساس مطالعهٔ Perez-Sala و همکاران(77)، اثر دوسویهٔ سنتز NO از طریق مهار NFκB میانجی‌گری می‌شود. NFκB در مسیر پیام‌رسانی می‌تواند به‌عنوان یک نقطه مداخلهٔ بالقوه برای درمان بیماری‌های التهابی مد نظر قرار گیرد. ترکیب خاصی از سیتوکین‌ها (LPS باIFNγ) قادر به القای بیان iNOS هستند. آن‌ها از طریق مسیر JAK/STAT (JanusKinase/ Signal Transducers and Activators of Transcription)، که در آن STAT1 فعال وارد هسته شده و سطح IRF-1 (Interferon Regulatory Factor1) را افزایش می‌دهد، سبب القاء تولید iNOS می‌شوند. iNOS مستقل از Ca^{2+} است و در سلول‌های در حال استراحت بیان نمی‌شود بلکه در پاسخ به سیتوکین‌های التهابی و یا محرک‌های میکروبی (LPS) بیان می‌شود(38). نیتریک اکسید تولیدشده می‌تواند از طریق اتصال مستقیم به رشتهٔ DNA، دآمیناسیون و شکستگی آن را القا کند و از طریق اختلال در مهار متالوپروتئین‌های درگیر در سنتز DNA، همانندسازی باکتری‌ها را مهار کند. نیتریک اکسید هم‌چنین می‌تواند با تخریب آنزیم های باکتریایی هم‌دار (Heme) و اکسیدکردن چربی‌ها باعث اختلال در عملکرد باکتری‌ها شود. عفونت ویروسی از طریق اثر مهاری NO بر رونویسی و فعال‌سازی پروتئازهای درگیر در ورود ویروس به سلول‌ها مهار می‌شود(72). در واقع، شواهد بسیاری مؤیدِ نقش NO در پاسخ‌های ایمنی تطبیقی مرتبط با خود ایمنی و بیماری‌های آلرژیک است(16). نقش NO در تنظیم لنفوسیت T در برخی از بیماری‌های مرتبط با ایمنی، از جمله آرتریت روماتوئید، آسم، دیابت، لوپوس اریتماتوی سیستمیک و شوک سپتیک مطرح شده است(17). در حال حاضر، در رابطه با اینکه آیا NO بیماری‌های خودایمنی و التهاب مزمن آلرژیک را تشدید می‌کند و یا کاهش می‌دهد، بحث وجود دارد(78).



تصویر شماره 4: القای بیان iNOS توسط محرک های میکروبی.

IκBα-NF-κb: Inhibitor κB_α–Nuclear Factor–κB

NF-κb: Nuclear Factor–κB

بیان iNOS و عملکرد سلول‌های T

بیان iNOS و تولید NO مشخصهٔ سلول‌های درگیر در پاسخ‌های ایمنی است و سلول‌های دندریتیک و NKها،

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها، ماستوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و انواع سلول‌های ویژهٔ بافت مرتبط با دفاع میزبان (سلول‌های آندوتلیال، اپیتلیال، میوسیت، فیبروبلاست، کراتینوسیت، سلول‌های کبدی و سلول‌های گلیال)، منابع مهم NO هستند. هم‌چنین بیان هر دو ژن iNOS و eNOSدر ماکروفاژ، سلول‌های دندریتیک و NK ها گزارش شده است(34)، در حالی که ژن iNOS به‌تنهایی فقط در ردهٔ سلول‌های B آلوده به ویروس‌های بورکیت و اپشتاین- بار (Epstein-Barr and Burkit) بیان می‌شود. کنترل عملکرد لنفوسیت T و تکثیر آن بسیار مهم است و از دست دادن این تعادل منجر به تکثیر کنترل نشده یا کاهش بیش از حد لنفوسیت‌های T دخیل در بیماری‌های خودایمنی و نقص ایمنی می‌شود(72). با استفاده از تشخیص الکتروشیمیایی گاز NO و یا از طریق پروب فلورسنت، می‌توان تولید NO توسط سلول های T در پاسخ به میتوژن‌ها و عوامل القاءکننده آپوپتوز را اثبات کرد(79، 80). مطالعات دیگر نیز بیان NOS در سلول‌های T را تأیید می‌کنند(81).

ردهٔ سلول T انسانی و لنفوسیت‌های T اولیه، eNOS را بیان می‌کنند(82). افزون بر این، لنفوسیت‌های Tγδ (زیرمجموعه‌ای از سلول‌های T داخل اپیتلیالی درگیر در خط مقدم دفاع در برابر عوامل بیماری‌زا)، ژن eNOSرا بیان می‌کنند. این محافظت سلولی از طریق یک مکانیسم وابسته به cGMP، از طریق آپوپتوز وابسته به CD95 انجام می‌شود(83).

eNOS نقش مهمی در سازماندهی تعاملات ایمنی بدن و وقایع فعال‌شدن سلول T ایفا می‌کند و باعث افزایش CD3ζ، ZAP-70 (Zeta-Chain-Associated Protein Kinase 70) و IFN-γ، فسفوریلاسیون کینازهای تنظیم‌کنندهٔ سیگنال خارج سلولی (Extracellular signal–Regulated Kinases: ERK) و کاهش سنتز IL-2 می‌شود(84). بیان و فعالیت nNOS نیز در سلول‌های T انسان و موش گزارش شده است(85).

جالب توجه این که کمبود هیستامین باعث افزایش بیان nNOS و افزایش تولید NO در لنفوسیت‌های T طحال موش می‌شود و این موضوع نشان می‌دهد که هیستامین به‌طور منفی تولید NO در لنفوسیت‌های T را تنظیم می‌کند(86). لنفوسیت‌های T از طریق پپتیدهای آنتی‌ژن پاتوژن‌ها، محرک‌های خارج سلولی مانند قارچ و باکتری و اندوتوکسین‌ها و سیتوکین‌ها، ماکروفاژها را برای بیان iNOS فعال می‌کنند و با انتشار NO، مانع از تکثیر پاتوژن می‌شوند(72).

نقش نیتریک اکسید در چسبندگی لکوسیتی و کموتاکسی

مطالعات مختلف نشان می‌دهند که NO مانع از چسبندگی پلاکت‌ها و لکوسیت به آندوتلیوم می‌شود(87). اگرچه کموتاکسی لکوسیت از NO تأثیر می‌پذیرد، اما این کموتاکسی می‌تواند از طریق محصولات کموکاین‌ها نیز تنظیم شود(34). مطالعهٔ Cheria و همکاران(80) نشان می‌دهد که NO قادر به مهار فعالیت کموکاین‌هایی مانند IL8 است و به‌عنوان یک پیام‌رسان داخل‌سلولی در مسیرهای سیگنالینگ کموکاین‌ها عمل می‌کند.

نقش نیتریک اکسید در تیموس

به‌دلیل ظرفیت NO در القاء آپوپتوز، بسیاری از محققان نقش احتمالی آن را در تیموس بررسی کرده‌اند. تیموسیت‌های انسان فاقد NOS هستند. با این حال، سلول های اپی‌تلیال و دندریتیک در مدولا و در محل اتصال کورتکس و مدولا بیان iNOS را نشان داده‌اند و این بیان بیش‌تر پس از تماس با آنتی‌ژن‌های خودی رخ می‌دهد(88). Moullan و همکاران(89) نشان دادند که گیرندهٔ سلول‌های T (T-Cell Receptor: TCR) به NO حساس است و بیان eNOS در شبکهٔ آندوپلاسمی تیموسیت‌های رت می‌تواند نقش مهمی در القاء آپوپتوز وابسته به Ca^{2+} در میتوکندری بازی کند.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

*نقش **NO** در سیستم تولید مثل*

اووسیت

مکانیسم‌های درگیر در تنظیم چرخهٔ سلولی میوز در تخمک به‌طور کامل شناخته نشده است، اما شواهد قابل توجهی مبنی بر درگیری NO در کنترل میوز وجود دارد. NO به‌عنوان یک ریزفاکتور حیاتی تخمک در طی بلوغ تخمک، لقاح و آغاز رشد جنین دارای نقش فیزیولوژیکی است(90).

eNOS و iNOS در تخمک پستانداران بیان می‌شوند و حضور آنها در طی تشکیل و بلوغ فولیکول تأیید شده است. مهار سنتز NO در بلوغ تخمک‌ها در محیط آزمایشگاهی (In Vitro Maturation: IVM) منجر به کاهش تعداد بلاستوسیست و افزایش آپوپتوز در جنین می‌شود. از سوی دیگر، گزارش شده است که سطح بالای NO منجر به اختلال در پیشرفت میوز و رشد و نمو جنین در گاو شده و دهندگان NO مانع و یا موجب تأخیر ازسرگیری میوز در رت می‌شوند در حالی که مهارکننده‌های اختصاصی iNOS ازسرگیری میوز را القاء می کنند(90).

Goud و همکاران(91) تأیید کرده‌اند که NO نقش مهمی در حفظ کیفیت اووسیت ایفا می‌کند. با بررسی مطالعات صورت گرفته می‌توان به نقش دوگانهٔ NO در بلوغ تخمک پی برد به‌طوری که Bu و همکاران(92) نشان دادند بسته به غلظت، NO اثرات متفاوتی بر بلوغ تخمک موش اعمال می‌کند: NO مشتق از eNOS سلول‌های کومولوس، موجب تحریک بلوغ میوز تخمک‌ها می شود، در حالی که غلظت‌های بالاتر NO می‌تواند باعث توقف میوز تخمک شود. کاهش NO پس از افزایش ناگهانی LH پیش از تخمک‌گذاری ممکن است عاملی کلیدی برای از سرگیری میوز باشد. یافته‌های مختلف نشان می‌دهد که تخمک از طریق بیان iNOS دارای توانایی تولید سطوح کافی NO جهت توقف میوز در مرحلهٔ دیپلوتن است(93). Abbasi و همکاران پیشنهاد کردند که اثر تحریکی NO بر ازسرگیری میوز تخمک موش به‌واسطهٔ cAMP است، در حالی که مسیر cGMP واسطهٔ اثر مهاری NO می‌باشد(94).

نیتریک اکسید و رشد فولیکول

گنادوتروپین‌های هیپوفیز به‌طور آشکار به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ کلیدی مراحل نهایی تکامل فولیکول مورد تأیید واقع شده و شواهد موجود بر اهمیت تعادل عوامل اتوکرین یا پاراکرین در رشد طبیعی فولیکول تأکید دارد. حضور NO در مایع فولیکولی در چندین گونهٔ جانوری تأیید و بیان NOS در فولیکول نشان دهندهٔ حضور یک سیستم داخل تخمدانیِ تولید NO و نقش آن در کنترل رشد فولیکول است. NO در تخمدان می‌تواند توسط چندین سلول تخمدانی و نیز در عروق تخمدانی تولید شود. ماکروفاژهای حاضر در بافت تخمدان نیز به‌عنوان یک منبع NO در نظر گرفته می‌شوند(6).

تخمدان

ژن‌های eNOS و iNOS به طور همزمان روند تخمک‌گذاری را تنظیم می‌کنند(6). سنتز NO با رشد فولیکول افزایش می‌یابد و افزایش NO وابسته به افزایش استروژن است. تغییرات مشابهی در غلظت NO در گردش، با رشد فولیکول در زنان تحت لقاح آزمایشگاهی و تحت درمان مداوم با هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین (Gonadotropin-ReleasingHormone: GnRH)و گنادوتروپین جفتی انسانی (Human Chorionic Gonadotropi: HCG) و هورمون‌های دیگر مثل هورمون لوتئینی (Luteinizing hormone: LH)، هورمون محرک فولیکول (Follicle-Stimulating hormone: FSH) و پروژسترون مشاهده شده است(5).

استفاده از مهارکننده‌های NOS، به‌صورت داخل صفاقی، باعث مهار تخمک‌گذاری در رت‌ها می‌شود

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

که این شواهد حاکی از نقش NO در فرآیندهای تخمک‌گذاری است(95). اگرچه یافته‌های فوق نشان می‌دهد که NO در تنظیم عملکرد تخمدان نقش دارد(96). تحریک تخمدان با گنادوتروپین ها باعث افزایش بیان هر دو ژن eNOS و iNOS می‌شود و این موضوع نشان می‌دهد که هر دو ایزوفرم NO در روند تخمک‌گذاری نقش دارند. مهار iNOS با استفاده از مهارکننده‌های خاص NG متیل-ال-آرژینین (NG-Methyl-L-arginine) و بازدارندهٔ آمینوگوانیدین (Aminoguanidine) منجر به مهار وابسته به دوز تخمک‌گذاری در رت‌ها می‌شود که این موضوع بیان‌گر نقش iNOS در روند تخمک‌گذاری است(95). در طی رشد فولیکولی، eNOS در سلول‌های تکا و در سلول‌های گرانولوزای دیوارهٔ فولیکول بیان می‌شود و پس از تخمک‌گذاری نیز eNOS در سلول‌های جسم زرد بیان می‌شود. در تخمدان نابالغ و در طی تکامل فولیکولی، بیان iNOS در سلول تکا و استروما رخ می‌دهد و پس از تخمک‌گذاری، iNOS در لایه‌های خارجی جسم زرد بیان می‌شود. برآورد کمّی از iNOS نشان می‌دهد که بر خلاف eNOS، غلظت iNOS در طول رشد فولیکولی تغییر نمی‌کند(6).

از آن‌جا که سلول‌های تکا، سلول‌های گرانولوزای لوتئال و سلول‌های جسم زرد در استروئیدوژنز درگیرند، قابل تصور است که NO نیز در تنظیم سنتز استروئید نقش داشته باشد. در اکثر ارگان‌های بدن، iNOS تنها در پاسخ به یک تحریک ایمنی بدن مانند عفونت یا تروما بیان می‌شود و ارتباط فیزیولوژیک بیان iNOS در تخمدانِ طبیعی در تمام مراحل نامشخص است. این امکان وجود دارد که این بیان اهمیت کاربردی نداشته باشد و عمدتاً به‌دلیل حضور ماکروفاژها و IL-1β در تخمدان باشد و نیز ممکن است که NO مشتق از iNOS به‌عنوان یک مولکول نظارتی رشد عمل کند. از طرفی، گلوکز در اواسط چرخهٔ قاعدگی افزایش می‌یابد و گلوکز سنتزNO را تحریک می‌کند، پس این امکان وجود دارد که NO و گلوکز رشد فولیکول را به یک روش ویژه تسهیل کنند(6).

Sugino و همکاران (97) ارتباط بین غلظت NO در مایع فولیکولی و آپوپتوز را مطالعه کردند و نشان دادند که در مقایسه با فولیکول‌های بزرگ و متوسط، فولیکول‌های کوچک‌تر، آپوپتوز بیشتری نشان می‌دهند. با وجود این، غلظت NO (نیتریت/ نیترات)، آرژنین و سیترولین در این فولیکول‌ها متفاوت نبوده است. هم‌چنین، غلظت NO در مایع فولیکولی انسانی افزایش می‌یابد و این افزایش با حجم فولیکول و غلظت استرادیول رابطهٔ مستقیم دارد. در مجموع، این مشاهدات نشان می‌دهند که تولید موضعیNO باعث توسعهٔ فولیکول و مانع آپوپتوز می شود(98).

لوله رحمی

در لوله‌های رحمی، افزایش انقباض ناشی از آندوتلین در حضور L-NG-Nitro-Arginine Methyl Esterhydrochloride (L-NAME) که مهارکنندهٔ سنتز NO است، اولین مدرک برای نقش NO در تنظیم عملکرد لوله رحمی بوده است(5). NO فعالیت انقباضی در لولهٔ فالوپ انسان را تنظیم می‌کند(99). مطالعات مختلف(100، 101) حضور وابسته به کلسیم و همچنین اشکال مستقل از کلسیم NOS در لوله فالوپ رت، گاو و انسان را تأیید می‌کنند و هم‌چنین بررسی‌های ایمونوهیستوشیمی حضور eNOS در سلول‌های اپیتلیال لوله‌های رحمی را تایید می‌کنند. IL-1B تحریک‌کنندهٔ سنتز NO در مجاری فالوپ انسان و گاو است(6).

اگرچه فعالیت NOS در لولهٔ رحمی در طول فاز پرواستروس نسبت به دیگر مراحل چرخه استروس نسبتاً کمتر است، اما توزیع NOS وابسته به کلسیم در تنگه، شرابه و آمپول لولهٔ رحم یکسان است(101). به نظر می‌رسد ترشح NO می‌تواند تحرک اسپرم را تحریک کند و تخمک و همچنین اسپرم را در برابر آسیب‌های ناشی از

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

رادیکال‌های آزاد اکسیژن محافظت کند(6). هم‌چنین NO ممکن است بر حرکات سلول‌های مژه‌دار اپیتلیال لولهٔ رحم تأثیرگذار باشد. نشان داده شده است که NO بر تنظیم گیرندهٔ عوامل رشد مانند فاکتور رشد اپیدرمی و همچنین تنظیم پروتئین‌های اتصالی و اینتگرین‌ها نیز نقش دارد(102). در مقابل وضعیت فیزیولوژیکی، سنتز NO در لولهٔ رحمی ممکن است تحت شرایط خاص پاتولوژی، مانند عفونت یا آندومتریوز افزایش یابد و منجر به کاهش باروری از طریق اثر زیان‌بار یا سمی بر روی اسپرم و هم‌چنین اووسیت شود. افزون بر این، افزایش تولید NO ممکن است حرکات مژه‌ها و نتیجتاً انتقال جنین را تحت‌تأثیر قرار دهد و در نتیجه منجر به سقط جنین شود(6).

نیتریک اکسید و رحم

از آن‌جا که NO انقباض سلول‌های عضلانی صاف و انقباض خودبه‌خود و همچنین اتساع رحم در دوران بارداری را تنظیم می‌کند، نقش NO در تنظیم پاتوفیزیولوژی و زیست‌شناسی رحم مورد توجه زیادی قرار گرفته است(103). وجود NOS در اپیتلیوم غده‌ای، سلول‌های استرومای آندومتر، سلول‌های عضلهٔ صاف میومتر و ماست سل‌ها، حاکی از نقش موضعیِ NO در کنترل عملکرد رحم است. به علاوه، سنتز موضعی NO در رحم، ممکن است برای تنظیم فعالیت میومتر، به‌عنوان مثال در انقباض خود به خود و شل‌شدن رحم، اهمیت داشته باشد(104). اگرچه سلول‌های عضلهٔ صاف میومتر eNOS را بیان می‌کنند(105) اما میومتر یکی از بافت‌های نادر است که iNOS را حتی در شرایط غیرتحریکی نیز بیان می‌کند(106).

یافته‌های فوق، همراه با این مشاهدات که 1) به منظور تسهیل خروج جفتِ باقی‌مانده، نیتروگلیسرین باعث شل‌شدن رحم می‌شود، 2) نیتروگلیسیرین زایمان زودرس را منحل کرده و طول مدت بارداری را افزایش می‌دهد، 3) آمیل نیترات قدرت انقباضات رحمی ناشی از اکسی‌توسین را کاهش می‌دهد و 4) دهندگان NO، انقباضات رحمی را در میمون رزوس باردار، گوسفند و موش و هم‌چنین انسان مهار می‌کند، نشان می‌دهند که، NO به طرق متفاوتی انقباض رحمی را در طول بارداری و زایمان کنترل می‌کند(6).

با توجه به تنظیم سنتز NO در دوران بارداری و زایمان می‌توان دریافت که iNOS، (نه eNOS) نقشی کلیدی در تنظیم عملکرد انقباضی دارد و در دوران بارداری فعالیت NOS در رحم رت افزایش می‌یابد(107). علاوه بر این، مطالعهٔ Bansal و همکاران(108) نشان داد که بیان iNOS در میومتر انسان در زایمان پیش از موعد بالاترین مقدار را داشته است. این امکان وجود دارد که افزایش فعالیت NOS در دوران بارداری به‌دلیل تنظیم مثبت سیتوکین‌ها و کاهش پس از آن در طول زایمان تاحد زیادی با سیتوکین‌های مهاری مرتبط باشد. ارتباط متقابل بین مسیر سیکلواکسیژناز، نیتریک اکسید و سیتوکین نیز در رحم موش اثبات شده است و ممکن است این عوامل، تنظیم‌کنندهٔ عملکرد رحم در دوران بارداری باشند(109).

هورمون‌های تخمدان نیز بیان iNOS را در رحم القا می‌کنند و ممکن است عملکرد رحم را تنظیم کنند. با وجود این، نقش eNOS در سلول‌های اپیتلیال و استرومای آندومتر هنوز نامشخص است. این امکان وجود دارد که تولید مداوم NO، از طریق سنتز پروستاگلاندین و به‌واسطهٔ پروتئین‌های اتصالی، تسهیل‌کنندهٔ فرآیندهایی مانند قاعدگی و لانه‌گزینی باشد. NO مشتق از eNOS ممکن است از طریق فعال‌سازی تولید گوآنیلیل سیکلاز محلول و یا از طریق تجزیهٔ سیکلواکسیژناز به‌عنوان مهارکنندهٔ تجمع پلاکت آندومتر عمل کند(6). در یک مطالعه نشان دادیم که سیلدنافیل (Sildenafil) که فعال‌کنندهٔ گوآنیلیل سیکلاز است، در دوز 10 میکرومولار سبب تکثیر سلول‌های اپیتلیال آندومتر انسانی شد اما تغییر نیتریک اکسید معنی‌دار نبود(110).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

Buhimschi و همکاران(106) نشان دادند که گردن رحم رت، هر سه ایزوفرم NOS را بیان می‌کند. به علاوه، بیان iNOS در حین زایمان عادی و زودرس در گردن رحم افزایش و در رحم کاهش می‌یابد و nNOS که در طول بارداری در رحم بیان نمی‌شود، در طول زایمان در گردن رحم افزایش می‌یابد. در طی زایمان برخلاف nNOS و iNOS، تغییر معنی‌داری در بیان ژن eNOS دیده نمی‌شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که فعالیت‌های NOS در رحم و دهانهٔ رحم تنظیم متفاوتی در طی زایمان دارد و ممکن است در بازسازی بافت همبند در طی آماده‌سازی دهانهٔ رحم نقش داشته باشد. ارتباط فیزیولوژیک و بیولوژیک NO در دوران بارداری و زایمان نشان می‌دهد که مهارکنندهٔ سنتز NO (L-NAME) باعث طولانی‌شدن مدت‌زمان زایمان و همچنین کاهش بازشدن دهانهٔ رحم می‌شود(111).

در مطالعه‌ای که اثر آدیپونکتین را بر میزان ترشح NO در سلول‌های استرومال آندومتر انسانی نرمال و آندومتریوزی در محیط کشت بررسی کردیم، مشخص شد که تجویز آدیپونکتین بطور وابسته به دوز و زمان باعث کاهش معنی‌دار میزان ترشح NO از سلول‌های استرومال آندومتر انسان در نمونه‌های اندومتریوزی شد. این احتمال وجود دارد که آدیپونکتین بر میزان بیان ایزوفرم‌های مختلف NO سنتاز درآندومتر به‌خصوص در سلول‌های استرومال تأثیر گذاشته و با کاهش مقدار NO در سلول‌های استرومایی در محیط کشت سبب مهار پیشرفت آندومتریوز می‌شود(112).

نیتریک اکسید در جفت و پره اکلامپسی

هر دو ژن iNOS و eNOS در جفت بیان می‌شوند و بیان eNOS در عروق جنین و جفتِ به دست آمده از بیماران مبتلا به پره اکلامپسی افزایش می‌یابد(113). از آن‌جا که عروق جفت در پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی مهم‌ترند، به نظر می رسد eNOS در شرایطی مانند پره اکلامپسی اهمیت دارد. در واقع ممکن است افزایش بیان ژن eNOS، در عروق جنین و جفت افراد مبتلا به پره اکلامپسی پاسخی انطباقی به پرفیوژن اندک و هیپوکسی باشد. داده‌های حاصل از مطالعات Buhimschi و همکاران(106) نشان می‌دهد که تجویز L-NAMEبه موش باردار منجر به وضعیتی مشابه بیماری پره اکلامپسی می‌شود.

نیتریک اکسید در نعوظ

در انسان، فعالیت NOS در قسمت‌هایی از جمله شبکه لگنی، اعصاب سینوس کاورنوس در بافت جسم نعوظی، شاخه‌های اعصاب پشتی آلت تناسلی و شریان‌های عمقی سینوس کاورنوس دیده می‌شود(6). فعالیت NOS در نورون‌های آلت تناسلی رت که کورپوس کاورنوس را عصب‌دهی می‌کنند و شبکهٔ عصبی که در لایهٔ آدوانتیس عروق آلت تناسلی وجود دارد، نشان می‌دهد که NO یک میانجی فیزیولوژیکی عملکرد نعوظ (Errection) است. به غیر از اعصاب، eNOS به وفور در آندوتلیوم عروق آلت تناسلی و آندوتلیوم سینوزوئیدهای کورپوس کاورنوس(اجسام غاری) بیان می‌شود(105). یافته‌های مختلف نشان می‌دهد که هر سه ژن eNOS، nNOS و iNOS در سلول‌های عضلهٔ صاف سینوس کاورنوس آلت تناسلی مرد بیان می‌شود. تجویز ضد آندروژن فلوتامید (Flutamide) به رت‌های سالم موجب کاهش بیان ژن eNOSو nNOS و کاهش نعوظ می‌شود(114).

Ignarro و همکاران(115) نیز نشان دادند که تحریک الکتریکی نوار سلولی جداشده از کورپوس کاورنوزوم خرگوش، NO را به‌صورت درون‌زا ترشح می‌کند. براساس این مشاهدات، آنها فرض کردند که نعوظ به‌واسطهٔ NO و در پاسخ به انتقال‌دهندهٔ عصبی غیر آدرنرژیک-غیر کولینرژیک ایجاد می‌شود. علاوه بر این، تزریق مستقیم L-NAME به داخل هسته‌های پاراونتریکولار(مجاور بطنی هیپوتالاموس)، سبب مهار اپومورفین و اکسی توسین القاءکنندهٔ نعوظ می‌شود(6).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

نیتریک اکسید در بیضه

NO در آندوتلیوم عروق بیضه نیز مکان‌یابی شده است. بر این اساس، می‌توان دریافت که NO می‌تواند در خون‌رسانی بیضه مؤثر باشد و در نتیجه بر رسیدن گنادوتروپین به سلول‌های لیدیگ و همچنین بر جابه‌جایی آندروژن از بیضه تأثیر می گذارد(104). NO در بیضه، در تنظیم جریان خون، نفوذپذیری سلول و عملکرد انقباضی میوفیبروبلاست‌ها و تنظیم سنتز استروئید نقش دارد(116). همچنین NO تحرک اسپرم را تنظیم می‌کند، به‌طوری که غلظت کم NO باعث افزایش تحرک اسپرم(117) می‌شود و غلظت متوسط/ بالای NO تحرک اسپرم را کاهش می‌دهد.

در مایع منی افراد مختلف یک همبستگی مثبت بین غلظت NO و درصد بی‌تحرکی اسپرم مشاهده شده است. تحت شرایط فیزیولوژیکی، NO به‌مقدار کم تولید و موجب خنثی‌سازی رادیکال‌های آزادی می‌شود که مانع تحرک اسپرم هستند. در مقابل، تولید بیش از حد NO تحت شرایط پاتولوژیک مانند عفونت یا آندومتریوز می‌تواند باعث سمیت اسپرم و هم‌چنین کاهش تحرک اسپرم از طریق شکل‌گیری پروکسی نیتریت شود. این امکان وجود دارد که انزال اسپرم به دستگاه تناسلی زن به یک واکنش ایمنی بیانجامد که باعث القاء فعالیت iNOS و تولید مقادیر زیادی از NO- شود که می‌تواند سمیت اسپرم را القاء کند(118). از این رو، حضور مهارکنندهٔ NO درون‌زا در پلاسمای سمینال می‌تواند یک نقش فیزیولوژیکی در مهار فعالیت NOS و حفظ NO در غلظت‌های پایین برای جلوگیری از آسیب‌های سمی به اسپرم و سلول‌های اطراف و یا برای جلوگیری از تحرک بیش از حد (hypermotility) اسپرم‌های مرتبط با فرآیند ظرفیت‌یابی شود(119).

نیتریک اکسید و ظرفیت‌یابی اسپرم

نیتریک اکسید باعث شروع ظرفیت‌یابی اسپرم انسان می‌شود. غلظت بالای NO بر تحرک اسپرم تأثیر منفی می‌گذارد، اما غلظت پایین‌تر NO، کاهشی در تحرک اسپرم ایجاد نمی‌کند. گرچه حضور آنزیم نیتریک اکسید سنتاز در دستگاه تناسلی زن را مرتبط با شل‌شدن عضلات صاف دانسته‌اند، اما ممکن است، نیتریک اکسیدی که در مایعات دستگاه تناسلی زن ترشح می‌شود در ظرفیت‌یابی اسپرم نقش داشته باشد(110-113, 120).

نیتریک اکسید و تنظیم هورمون های جنسی

NO یک تنظیم‌کنندهٔ مهم سنتز گابا (Acid: Gamma-AminoButyric GABA) است و این امکان وجود دارد که در تنظیم ترشح ضربانی هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین (GonadotropinReleasing Hormone: GnRH) نقش داشته باشد. ترشح ضربانی نوراپی نفرین از پایانه‌های نورآدرنرژیک باعث انتشار NO می‌شود که به‌طور همزمان سنتز هورمون آزاده کننده لوتئین زا (LHRH) و گابا را افزایش می‌دهد. هنگامی که غلظت گابا به یک حد آستانه برسد، آزادشدن LHRH را مهار می‌کند(121). اهمیت فیزیولوژیک این تنظیمات این است که LHRH با تحریک غدهٔ هیپوفیز باعث آزادشدن گنادوتروپین شده که همین خود منجر به فعال‌شدن غدد جنسی برای تولید استروئیدهای جنسی می‌شود(122).

این احتمال وجود دارد که NO به‌عنوان یک ترانسمیتر در هیپوتالاموس، هیپوفیز و غدد جنسی عمل کند (123). مطالعات درون تن (in vivo) در رت‌های نر عقیم‌شده نشان دادکه تزریق L-NMMA باعث قطع پالس LH می‌شود که این موضوع حاکی از نیاز به NO جهت ترشح ضربانی GnRH است (122). NOS در سلول‌های هیپوفیز قدامی به‌عنوان مثال در سلول‌های ستاره‌ای - فولیکولی و سلول‌های گنادوتروپ

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

مکان‌یابی شده است. مشابه با LH، افزایشی ناگهانی در میزان ترشح پرولاکتین در طی بعدازظهر پرواستروس رخ می دهد. این امکان وجود دارد که NO و یا آزادشدن ضربانی GnRH ناشی از NO، عامل تنظیم-کنندهٔ انتشار پرولاکتین باشد(124).

انکوباسیون با مهارکننده‌های سنتز NOS (L-NMMA) ترشح پرولاکتین را افزایش می‌دهد، درحالی‌که درمان با cGMP پرولاکتین را مهار می‌کند. بر اساس این یافته‌ها می‌توان دریافت که NO از طریق مسیر cGMP، آزادشدن پرولاکتین از هیپوفیز را مهار می‌کند. جالب توجه این است که دوپامین (مهارکنندهٔ انتشار پرولاکتین) در حضور L-NMMA و هموگلوبین بی‌اثر می‌شود و این نشان‌دهندهٔ اثر مهاری NO بر دوپامین نیز می‌باشد. در مقایسه با پرولاکتین، NO انتشار پایه‌ای LH را تغییر نمی‌دهد(6)، اما مسیر ترشح LH القاءشده توسط GnRH را مهار می‌کند. هم‌چنین مطالعات نشان می‌دهند که NO در تنظیم استروئیدوژنز سلول‌های لوتئال گرانولوزا نقش دارد(125).

در سلوهای گرانولوزای لوتئال کشت‌شده، درمان با S-Nitroso-n-Acetyl Penicillamin یا به اختصار SNAP(دهندهٔ NO)، باعث کاهش سنتز پایهٔ هر دو هورمون استروژن و پروژسترون می‌شود و انکوباسیون سلول‌های مشابه با L-NAME به افزایش قابل توجهی در غلظت استروژن و پروژسترون می‌انجامد و این یافته‌ها نشان می‌دهند که NO اثرات مهاری خود را از طریق یک مسیر مستقل از cGMP اعمال می‌کند. فعالیت NOS در هر دو سلول لیدیگ و سرتولی در بیضه ثابت شده است. تجویز L-NAME به رت‌های صحرایی نر، باعث افزایش غلظت تستوسترون می‌شود و این نشان می‌دهد که NO نقش اندکی در تنظیم سنتز تستوسترون دارد(126).

نیتریک اکسید در رفتار جنسی

هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپین (GnRH) نه‌تنها باعث سنتز گنادوتروپین و استروئیدهای گنادی می‌شود، بلکه در تنظیم رفتار جفت‌گیری در مهره‌داران نیز شرکت می‌کند. اکسی‌توسین که القاءکنندهٔ رفتار جفت‌گیری در هر دو جنس نر و ماده است، آزادسازی GnRH را از طریق تولید NO، اعمال می‌کند و این موضوع نشان می‌دهد که اثر بر رفتارهای جنسی به‌واسطهٔ اکسی‌توسین از طریق NO تنظیم می‌شود(121). NO هم‌چنین رفتار جفت‌گیری در مردان را از طریق تنظیم واسطه‌های عصبی مرتبط با نعوظ کنترل می‌کند. به نحوی که مهار سنتز NO از طریق کاهش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک باعث کاهش دفعات انزال منی و کاهش زمان شروع انزال می‌شود، هم‌چنین رفتار جنسی بیش از حد و نامناسب در موش‌های فاقد nNOS نیز مشاهده شده است(127).

نیتریک اکسید و فرآیندهای ترشحی سیستم تناسلی

توزیع NOS در سراسر دستگاه تناسلی رت نر بالغ نژاد Sprague-Dawleyاثبات و NOS در اعصاب و آندوتلیوم عروق تعیین مکان شده است(104). این نتایج همراه با یافته‌های قبلی در مورد آلت تناسلی مرد این مفهوم را می‌رسانند که NO فعالیت عضلات صاف در اندام تناسلی را تنظیم می‌کند(128).

تعیین موقعیت الیاف عصبی زیر اپیتلیالی حاوی NOS نشان می‌دهد که NO در فرآیندهای ترشحی نیز درگیر است(129). رنگ‌پذیری NOS در مجرای دفران به‌گونه‌ای است که در قسمت پروگزیمال مجرای دفران، رنگ‌آمیزی برای NOS به‌صورت پراکنده و در شبکهٔ عصبی و الیاف عصبی موجود در لایهٔ زیر اپیتلیال و به مقدار کم، در عضلات صاف توزیع شده است. این الگوی رنگ‌آمیزی به‌سمت انتهای دیستال این ارگان افزایش یافته و به‌میزان قابل ملاحظه‌ای در این مناطق از مجرای انزالی افزایش می‌یابد. افزایش NOS در دورترین بخش‌های مجرای دفران با تفاوت‌های منطقه‌ای در انقباض مجرای دفران سازگار است که ممکن است با مکانیسم‌های عصبی مرتبط باشد(129).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

رنگ‌آمیزی و تعیین موقعیت NOS در اپیدیدیم نشان می‌دهد که NO ممکن است در فرآیندهای ترشحی و جذب این اپیتلیوم نقش داشته باشد(130).

تصور می‌شود که فعالیت‌های تونیک مانند شلیِ آلت تناسلی، انقباض گردن مثانه و نیروی محرکهٔ رو به جلوی مایع منی از طریق مجاری سیستم تناسلی دارای تنظیم آدرنرژیک است و فاز بیرون‌آمدن و انزال منی از «فرآیند انزال» در درجهٔ اول توسط کاته کول آمین‌ها یا دیگر مواد آدرنرژیک تنظیم می‌شود. با این حال، اثرات آدرنرژیک حاکم بر این فرآیند ممکن است توسط NO تنظیم شود. از آنجا که وجود میزان فراوان الیاف عصبی NOS مثبت در بخش انتهایی مجرای دفران و مجرای انزالی به اثبات رسیده است، NO احتمالاً از طریق انتقال‌دهنده‌های عصبی مهاری، عبور مایع منی را میانجی‌گری می‌کند. هم‌چنین ممکن است با سیستم آدرنرژیک و دیگر واسطه‌های عصبی، مانند پپتید وازواکتیو روده، به‌منظور تسهیل در فرآیندهای باروری هماهنگ باشد(104).

نقش نیتریک اکسید در دستگاه گوارش

NO دارای اثر محافظتی بر دستگاه گوارش است و به‌عنوان واسطهٔ فرآیندهای فیزیولوژیک متعددی، از جمله تنظیم جریان خون مخاط، ترمیم و نگهداری از تمامیت مخاطی و حفظ تون عروقی در دستگاه گوارش عمل می‌کند(7). NO و پروستاگلاندین‌ها درجه‌ای از همکاری را جهت محافظت مخاطی نشان می‌دهند و کاهش عملکرد یکی از آنها می‌تواند منجر به وضعیت جبرانی در دیگری شود. آزمایش‌ها در رت نشان می‌دهند که N ^{G}-monomethyl-L-arginine (NMMA) که مهارکنندهٔ NOS است، موجب افزایش فشار خون سیستمیک وابسته به دوز در مخاط معده می‌شود(131). شواهدی وجود دارد که NO اگزوژن نیز می‌تواند به محافظت از مخاط معده رت از آسیب القاءشده توسط ایندومتاسین کمک کند(7).

انکوباسیون با NO باعث تحریک ترشح موکوس در سلول‌های مخاط معدهٔ رت به‌صورت وابسته به دوز شده و این تحریک مربوط به مسیر cGMP است(132). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که NO با مهار ترشح اسید از سلول‌های جداری معده، دارای نقش محافظتی است(133). سلول‌های غدد معدهٔ انسان انکوبه‌شده با S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP) که دهندهٔ NO است، کاهش معنی‌داری در ترشح اسید نسبت به گروه کنترل نشان داده‌اند. از آنجا که ترشح اسید در حضور آنالوگ cGMP منجر به مهار و حضور SNAP و مهارکنندهٔ GC سنتاز منجر به کاهش ترشح اسید معده نشد، محققان نتیجه گرفتند که نقش NO در ترشح اسید معده وابسته به cGMP است(7).

اگرچه پروستاگلاندین‌ها و NO برای عملکرد طبیعی دستگاه گوارش مورد نیازهستند، شواهدی نیز در دست است که زیادی این ترکیبات ممکن است اثرات زیان‌باری بر دستگاه گوارش داشته باشد. ترشح سیکلو اکسیژناز2 (Cyclooxygenase2: COX2)، ایزوآنزیم القایی از COX، در التهاب مخاط دستگاه گوارش تحریک می‌شود. هر چند که COX-2 مشتق‌شده از پروستاگلاندین و احتمالا NO مشتق‌شده از iNOS در ترمیم زخم معده مؤثرند(7، 134)، القاء NOS از مسیر مشابه، ممکن است با شرایط پاتولوژیک همراه باشد. در دستگاه گوارش، iNOS در گاستریت ناشی از عفونت هلیکوباکترپیلوری، بیماری التهابی روده و زخم‌زایی ناشی از دارو فعال می‌شود(135).

در برخی از آزمایشات، NO برون‌زا، آسیب معده‌ای القاءشده توسط ایندومتاسین در موش‌های صحرایی را کاهش و یا محافظت می‌کند. در مقابل، زمانی که ایندومتاسین به موش‌های فاقد ژن iNOS داده می‌شود، کاهشی در میزان آسیب معده در مقایسه با حیوانات نرمال وجود دارد(134). این موضوع نشان می‌دهد که NO مشتق از iNOS در زخم معدهٔ ناشی از ایندومتاسین درگیر است. همچنین گزارش‌هایی در

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

رابطه با سطوح پایین NO وجود دارد که نشان‌دهندهٔ محافظت معده در برابر آسیب القاءشده توسط داروهای (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug) NSAID است، در حالی که غلظت‌های بالاتر NO منجر به آسیب القاءشده توسط NSAIDs می‌شود(7).

منابع نیتریک اکسیددر دستگاه گوارش

در دستگاه گوارش انسان منابع آنزیمی، غیر آنزیمی و باکتریایی برای تولید NO وجود دارد(). در روده، سلول‌های التهابی، اپیتلیال، آندوتلیال و عصبی می‌توانند iNOSرا بیان کنند. چند مکانیسم تشکیل NO مستقل از NOS نیز وجود دارد. به‌عنوان مثال، گزانتین اکسیدوردوکتاز آنزیمی است که تحت شرایط هیپوکسی می‌تواند از طریق کاهش نیترات (NO^{3-}) و نیتریت (NO^{2-}) منجر به تولید NO شود. همچنین NO می‌تواند از طریق نیترات رژیم غذایی که در حفرهٔ دهان توسط ردوکتاز باکتریایی به نیتریت تبدیل می‌شود، تولید شود(136). تولید NO از واکنش پراکسید هیدروژن با آرژنین، یک مثال دیگر از تولید غیر آنزیمی NO است. در نهایت در رودهٔ بزرگ باکتری‌های بی‌هوازی با استفاده از نیتریت و نیترات به‌عنوان سوبسترا، NO تولید می‌کنند(137).

نقش نیتریک اکسید در حرکات روده

تحرک دستگاه گوارش مستقیماً توسط نورون‌های حرکتی تحریکی و مهاری روده که در لایهٔ عضلهٔ صاف وجود دارند، کنترل می‌شود. اتساع روده توسط لقمهٔ غذا رخ می‌دهد. این اتساع توسط اعصاب آوران روده در آن ناحیه شناسایی می شود. این سلول‌های عصبی از طریق نورون‌های حد واسط، تحریک‌های خود را به بالادست یا پایین‌دست ارسال می‌کنند. نورون‌های حد واسط بالادست، نورون‌های تحریکی هستند و انقباضات را از طریق نوروترانسمیتر استیل کولین و ماده P القاء می‌کنند. نورون‌های حد واسط پایین‌دست، نورون‌های مهاری هستند و از طریق نوروترانسمیتر سوماتواستاتین و GABA عمل می‌کنند. این اینترنورون‌های مهاری با استفاده از مواد مخدر درون‌زا، پپتید وازواکتیو روده‌ای (Vasoactive Intestinal Peptide: VIP) و NO، مهار انقباض عضلانی را تنظیم می‌کنند. حدود 50 درصد از اعصاب در سیستم عصبی روده دارای nNOS هستند. این اعصاب در شبکهٔ عصبی میانتریک واقع شده‌اند. Nagase و همکاران برای اولین بار نشان دادند که NO مهم‌ترین نوروترنسمیتر غیر آدرنرژیک، غیر کولینرژیک مهاری در روده است(137).

مگاکولون سمی در بیماران مبتلا به زخم کولیت تاحدودی ناشی از تولید بیش از حد NO توسط iNOS در عضلات صاف روده است. مهار انتخابی iNOS می‌تواند یک استراتژی درمانی برای این بیماری باشد. چند اختلال حرکتی، مانند انسداد مزمن کاذب روده و حتی یبوست را نیز می‌توان به NO نسبت داد(136).

نیتریک اکسید و ترشح و جذب روده‌ای

NO در حفرهٔ روده دارای نیمه‌عمر کمتر از 6 ثانیه است و در حضور اکسیژن و آب به‌سرعت به نیتریت و نیترات تبدیل می‌شود و در آب، چربی و هوا به‌میزان زیادی قابل انتشار است و آزادانه از غشاء سلولی عبور کرده و به سلول‌های هدف مجاور می‌رسد و مستقیماً با تأثیر بر اپیتلیوم و جریان خون و یا به‌طور غیرمستقیم با تحریک رفلکس عصبی و انتشار و یا فعل و انفعال با دیگر عوامل در حمل و نقل آب در روده درگیر است(138).

NO همچنین می‌تواند ترشح پلی‌پپتید روده‌ای وازواکتیو (VIP) را القاء کند. علاوه بر این، NO باعث افزایش تولید پروستاگلاندین E2 می‌شود. به غیر از اثرات غیرمستقیم بر مولکول‌های ترشحی، NO ممکن است اثرات مستقیم ترشحی بر روی بازشدن کانال‌های کلر اعمال کند و القاءکننده اسهال ایجادشده از موادی

www.SID.ir

Archive of SID

مانند روغن کرچک، منیزیم سولفات و آنتراکوئینون (Anthraquinone) است. ترشح اسید صفراوی به رودهٔ کوچک باعث تولید NO می‌شود و این موضوع نشان می‌دهد که NO در اسهال ناشی از نمک صفراوی نیز درگیر است(136). در لومن رودهٔ بیماران مبتلا به کولیت کلاژنی یا کولیت لنفوسیتی تولیدکنندهٔ اسهال آبکی، سطح بالایی از گاز NO وجود دارد که نشان‌دهنده نقشNO در التهاب ناشی از اسهال است. در بیماران مبتلا به کولیت کلاژنی استعمال موضعی مهارکنندهٔ L-) NOS (NMMA ترشح مایعات را کاهش می‌دهد. NO همچنین می‌تواند ترشح مایعات در اسهال ناشی از کلستریدیوم مقاوم و وبای سمی را کاهش دهد(139).

نقش نیتریک اکسید در سیستم تنفسی

NO در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای بیولوژیکی مانند شل‌شدن عروق، انتقال پیام عصبی، لخته‌شدن خون و مکانیسم‌های دفاعی درگیر است. بر اساس این یافته‌ها، استنشاق NO به‌عنوان شل‌کنندهٔ عروق ریوی و گشادکنندهٔ برونش در نوزادان با فشار خون بالای ریوی مزمن، در بیماران مبتلا به سندرم زجر تنفسی حاد و در طول عمل جراحی قلب و پیوند عضو به‌کار گرفته شده است(9). نتایج به دست آمده ظاهراً تاحدودی موفق بوده‌اند. با این حال، عملکرد های بیولوژیک و توان درمانی که NO در سیستم تنفسی دارد، دقیقاً مشخص نیست(140).

شواهد حاکی از آنند که در بیماری‌های هیپوکسی ریوی، فرآیند انتشار NO در سلول‌های آندوتلیال، مختل می شود. به‌نظر می‌رسد NO استنشاقی، یک گشادکنندهٔ عروق ریوی است(141). استنشاق ضربانی NO به‌صورت ترکیبی با اکسیژن، یک درمان بی‌خطر و مؤثر برای بیماران مبتلا به بیماری مزمن مسدودکنندهٔ مجاری ریوی (Pulmonary Obstructive Chronic Disease: COPD) است(142). استنشاق ترکیبی از NO و اکسیژن با یک دستگاه پالس‌دار برای 20 دقیقه در بیماران مبتلا به فشارخون بالای ریوی مزمن (Pulmonary Hypertension: PH) ناشی از COPD به‌طرز معنی‌داری باعث شل‌شدن عروق بزرگ می‌شود(143).

Tsuchiya و همکاران نشان دادند که در سیستم تنفسی، بین NO بازدمی و اکسیژن خون ارتباط وجود دارد و همچنین فشار اکسیژن نقش مهمی در تعیین عملکردهای بیولوژیک NO بازی می‌کند. بنابراین، کنترل تعادل نسبی غلظت اکسیژن و NO ممکن است برای حفظ عملکرد تنفسی از اهمیت زیادی برخوردار باشد و این نکته باید در هنگام درمان بیماری‌های مختلف تنفسی در نظر گرفته شود(140). سلول‌های اپیتلیال ریوی و آندوتلیال عروقی، اعصاب غیر آدرنرژیک، ماست سل‌ها، ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و فیبروبلاست‌ها در ریه به‌عنوان منبع NO بازدمی در نظر گرفته می‌شوند(9).

اخیراً دریافته‌اند که طول عمر و عملکرد NO تحت فشار پایین اکسیژن تاحد زیادی توسط نوتروفیل و سایر سلول‌های یوکاریوتی در شرایط درون تن افزایش می‌یابد(144). از آنجا که غلظت اکسیژن در بیشتر بافت-ها و سلول‌ها بسیار پایین‌تر از فشار اکسیژن هوا است، افزایش NO توسط فشار اکسیژن پایین، عاملی کلیدی در درک عملکرد بیولوژیکی و اهمیت آن در نظر گرفته می‌شود(145). به دلیل آنکه غلظت اکسیژن همیشه در ریه بالاتر از بافت‌های دیگر است و گاهی اوقات این سیستم در طی فرآیندهای درمانی تقریباً اکسیژن خالص دریافت می‌کند، هنگام ارزیابی عملکرد NO بازدمی، مهار آن توسط غلظت بالای اکسیژن نیز باید در نظر گرفته شود(140). NO بازدمی با افزایش التهاب راه‌های هوایی در بیماران مبتلا به آسم و دیگر بیماری‌های تنفسی مرتبط است(145) و از آنجایی که دود سیگار حاوی مقدار فراوان NO است، می‌تواند تولید NO را در افراد سیگاری تحت‌تأثیر قرار دهد(146).

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

نیتریک اکسید به‌عنوان یک ملکول تنظیم‌کننده در عملکرد سیستم‌های مختلف بدن نقش‌های اساسی دارد و در طیف گسترده‌ای از فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک از جمله سرطان، متاستاز، التهاب، انعقاد، آنژیوژنز، تجدید ساختار عروقی، انقباضات عضلات صاف، قلبی و اسکلتی، میلین‌سازی و تخریب میلین، فرآیندهای ایمونولوژیک و ضد میکروبی، تخمک گذاری، انقباضات لوله رحم و انقباض میومتر، لانه-گزینی، زایمان و همچنین تنظیمات هورمونی، نعوظ، رفتارهای جنسی و تنظیم قطر مجاری تنفسی، حفظ تمامیت مخاط و ترمیم آن و تنظیم حرکات سیستم گوارش ایفای نقش می‌کند و این موضوع حاکی از اهمیت این ملکول پیام‌رسان است و خارج‌شدن آن از حد تعادل، زمینه‌ساز بسیاری از اختلالات می‌شود. با شناخت دقیق مکانیسم‌های اثربخشی NO می‌توان راهکارهای درمانی مناسبی برای بسیاری از اختلالات مرتبط به کار گرفت.

سپاسگزاری

نویسندگان، از دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه بابت حمایت از این طرح تشکر می‌کنند.

References

1. Änggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. Lancet. 1994;343(8907):1199-1206.
2. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. J Pharmacol Sci. 2015;129(2):83-94.
3. Ying L, Hofseth LJ. An emerging role for endothelial nitric oxide synthase in chronic inflammation and cancer. Cancer Res. 2007;67(4):1407-1410.
4. Smith KJ, Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2002;1(4):232-241.
5. Rosselli M, Imthurn B, Macas E, Keller P, Dubey R. Endogenous nitric oxide modulates endothelin-1 induced contraction of bovine oviduct. Biochem Biophys Res Commun.. 1994;201(1):143-148.
6. Rosselli M, Keller R, Dubey RK. Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. Hum Reprod Update. 1998;4(1):3-24.
7. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract. Arthritis Res Ther. 2008;10(supp2):S4
8. Cuzzocrea S, Mazzon E, Calabro G, Dugo L, De Sarro A, Van De Loo Fa, et al. Inducible nitric oxide synthase—knockout mice exhibit resistance to pleurisy and lung injury caused by carrageenan. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(5):1859-1866.
9. Stojanović R, Todorović Z, Vucković S, Nesić Z, Prostran M. Nitric oxide and lung diseases. Med Pregl. 2002;56(suppl1):13-17.
10. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980;288(5789):373-376.
11. Chen K, Pittman RN, Popel AS. Nitric oxide in the vasculature: where does it come from and where does it go? A quantitative perspective. Antioxid Redox Signal.. 2008;10(7):1185-1198.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

12. Shiva S, Huang Z, Grubina R, Sun J, Ringwood LA, MacArthur PH, et al.Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration. Circ Res. 2007;100(5):654-661.
13. Li H, Liu X, Cui H, Chen Y-R, Cardounel AJ, Zweier JL. Characterization of the mechanism of cytochrome P450 reductase-cytochrome P450-mediated nitric oxide and nitrosothiol generation from organic nitrates. J Biol Chem 2006;281(18):12546-12554.
14. Wink DA, Miranda KM, Espey MG, Pluta RM, Hewett SJ, Colton C, et al. Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide. Antioxid Redox Signal. 2001;3(2):203-213.
15. Tang EH, Feletou M, Huang Y, Man RY, Vanhoutte PM. Acetylcholine and sodium nitroprusside cause long-term inhibition of EDCF-mediated contractions. Am J Physiol Heart Circ Physiol.. 2005;289(6):H2434-H2440.
16. Li Z, Wang Y, Vanhoutte PM. Upregulation of heme oxygenase 1 by hemin impairs endothelium-dependent contractions in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. Hypertension. 2011;58(5):926-934.
17. Bucci M, Roviezzo F, Cicala C, Sessa WC, Cirino G. Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo. Br J Pharmacol.2000;131(1):13-16.
18. Kleinbongard P, Schulz R, Rassaf T, Lauer T, Dejam A, Jax T, et al. Red blood cells express a functional endothelial nitric oxide synthase. Blood. 2006;107(7):2943-2951.
19. Tsuda K, Kimura K, Nishio I, Masuyama Y. Nitric oxide improves membrane fluidity of erythrocytes in essential hypertension: an electron paramagnetic resonance investigation. Biochem Biophys Res Commun. 2000;275(3):946-954.
20. Randriamboavonjy V, Fleming I. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in platelets: how is it regulated and what is it doing there? Pharmacol Rep. 2005;57:59-65
21. Hofseth LJ, Hussain SP, Wogan GN, Harris CC. Nitric oxide in cancer and chemoprevention. Free Radic Biol Med. 2003;34(8):955-968.
22. Connelly L, Jacobs AT, Palacios-Callender M, Moncada S, Hobbs AJ. Macrophage endothelial nitric-oxide synthase autoregulates cellular activation and pro-inflammatory protein expression. J Biol Chem. 2003;278(29):26480-26487.
23. Qiu H, Orr FW, Jensen D, Wang HH, McIntosh AR, Hasinoff BB, et al. Arrest of B16 melanoma cells in the mouse pulmonary microcirculation induces endothelial nitric oxide synthase-dependent nitric oxide release that is cytotoxic to the tumor cells. Am J Pathol. 2003;162(2):403-412.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

24. Xia Y, Krukoff TL. Estrogen induces nitric oxide production via activation of constitutive nitric oxide synthases in human neuroblastoma cells. Endocrinology. 2004;145(10):4550-4557.
25. Li C-Q, Wogan GN. Nitric oxide as a modulator of apoptosis. Cancer lett. 2005;226(1):1-15.
26. Fukumura D, Kashiwagi S, Jain RK. The role of nitric oxide in tumour progression. Nature Reviews Cancer. 2006;6(7):521-534.
27. Wartenberg M, Schallenberg M, Hescheler J, Sauer H. Reactive oxygen species-mediated regulation of eNOS and iNOS expression in multicellular prostate tumor spheroids. Int J Cancer. 2003;104(3):274-282.
28. Tong X, Li H. eNOS protects prostate cancer cells from TRAIL-induced apoptosis. Cancer lett. 2004;210(1):63-71.
29. Dodd F, Limoges M, Boudreau R, Rowden G, Murphy PR, Too CK. L-arginine inhibits apoptosis via a NO-dependent mechanism in Nb2 lymphoma cells. J Cell Biochem. 2000;77(4):624-634.
30. Khazaei MR, Rashidi Z, Chobsaz F, Khazaei M. Apoptosis induction of human endometriotic epithelial and stromal cells by noscapine. Iran J Basic Med Sci. 2016;19(9):940-945
31. Jadeski LC, Hum KO, Chakraborty C, Lala PK. Nitric oxide promotes murine mammary tumour growth and metastasis by stimulating tumour cell migration, invasiveness and angiogenesis. Int J Cancer. 2000;86(1):30-39.
32. Wang L, Shi GG, Yao JC, Gong W, Wei D, Wu T-T, et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase correlates with the angiogenic phenotype of and predicts poor prognosis in human gastric cancer. Gastric Cancer. 2005;8(1):18-28.
33. Orucevic A, Bechberger J, Green AM, Shapiro RA, Billiar TR, Lala PK. Nitric-oxide production by murine mammary adenocarcinoma cells promotes tumor-cell invasiveness. Int J Cancer. 1999;81(6):889-896.
34. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response. Nature immunology. 2001;2(10):907-916.
35. Suschek CV, Krischel V, Bruch-Gerharz D, Berendji D, Krutmann J, Kröncke K-D, et al. Nitric oxide fully protects against UVA-induced apoptosis in tight correlation with Bcl-2 up-regulation. J Biol Chem. 1999;274(10):6130-6137.
36. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. Nat Med. 2000;6(12):1399-1402.
37. Xu W, Liu L, Smith GC. Nitric oxide upregulates expression of DNA-PKcs to protect cells from DNA-damaging anti-tumour agents. Nat Cell Biol. 2000;2(6):339-345.
38. Hosking H. Nitric oxide and the immune system: a literature review.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

The Plymouth Student Scientist. 2009;2(2):270-278.

39. Namkoong S, Lee S-J, Kim C-K, Kim Y-M, Chung H-T, Lee H, et al. Prostaglandin E2 stimulates angiogenesis by activating the nitric oxide/cGMP pathway in human umbilical vein endothelial cells. Exp Mol Med..2005;37(6):588-600.
40. Florio T, Morini M, Villa V, Arena S, Corsaro A, Thellung S, et al. Somatostatin inhibits tumor angiogenesis and growth via somatostatin receptor-3-mediated regulation of endothelial nitric oxide synthase and mitogen-activated protein kinase activities. Endocrinology. 2003;144(4):1574-1584.
41. Awolesi MA, Sessa WC, Sumpio BE. Cyclic strain upregulates nitric oxide synthase in cultured bovine aortic endothelial cells. J Clin Invest. 1995;96(3):1449 –1454
42. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. Circ Res. 1994;74(2):349-353.
43. Palmer RM, Ferrige A, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987;327(6122):524-526.
44. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. J Clin Invest. 1989;83(5):1774 - 1777.
45. Sarkar R, Meinberg EG, Stanley JC, Gordon D, Webb RC. Nitric oxide reversibly inhibits the migration of cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res. 1996;78(2):225-230.
46. Von Der Leyen HE, Gibbons GH, Morishita R, Lewis NP, Zhang L, Nakajima M, et al. Gene therapy inhibiting neointimal vascular lesion: in vivo transfer of endothelial cell nitric oxide synthase gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(4):1137-1141.
47. Ziche M, Morbidelli L, Masini E, Amerini S, Granger H, Maggi C, et al. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro promoted by substance P. J Clin Invest. 1994;94(5):2036- 2044.
48. Papapetropoulos A, Desai KM, Rudic RD, Mayer B, Zhang R, Ruiz-Torres MP, et al. Nitric oxide synthase inhibitors attenuate transforming-growth-factor-beta 1-stimulated capillary organization in vitro. Am J Pathol. 1997;150(5):1835-1344
49. Murrell GA, Jang D, Williams RJ. Nitric oxide activates metalloprotease enzymes in articular cartilage. Biochem Biophys Res Commun. 1995;206(1):15-21.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

50. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. Neuron. 1992;8(1):3-11.
51. Simmons ML, Murphy S. Induction of nitric oxide synthase in glial cells. Journal of neurochemistry. 1992;59(3):897-905.
52. Borgerding RA, Murphy S. Expression of Inducible Nitric Oxide Synthase in Cerebral Endothelial Cells Is Regulated by Cytokine-Activated Astrocytes. J Neurochem. 1995;65(3):1342-1347.
53. Kolb H, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide: a pathogenetic factor in autoimmunity. Immunol Today. 1992;13(5):157-160.
54. Arnett HA, Hellendall RP, Matsushima GK, Suzuki K, Laubach VE, Sherman P, et al. The protective role of nitric oxide in a neurotoxicant-induced demyelinating model.J Immunol. 2002;168(1):427-433.
55. Huang Z, Huang PL, Panahian N, Dalkara T, Fishman MC, Moskowitz MA. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. Science. 1994;265(5180):1883-1885.
56. Jaroch S, Hölscher P, Rehwinkel H, Sülzle D, Burton G, Hillmann M, et al. Dihydroquinolines as novel n-NOS inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2002;12(18):2561-2564.
57. Marletta MA. Approaches toward selective inhibition of nitric oxide synthase. J Med Chem. 1994;37(13):1899-1907.
58. Mungrue IN, Bredt DS. nNOS at a glance: implications for brain and brawn. J Cell Sci. 2004;117(13):2627-2629.
59. Brenman JE, Chao DS, Xia H, Aldape K, Bredt DS. Nitric oxide synthase complexed with dystrophin and absent from skeletal muscle sarcolemma in Duchenne muscular dystrophy. Cell. 1995;82(5):743-752.
60. Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS. Nitric oxide in skeletal muscle. Nature. 1994;372(6506):546-548.
61. Crosbie RH, Barresi R, Campbell KP. Loss of sarcolemma nNOS in sarcoglycan-deficient muscle. FASEB J. 2002;16(13):1786-1791.
62. Xu KY, Huso DL, Dawson TM, Bredt DS, Becker LC. Nitric oxide synthase in cardiac sarcoplasmic reticulum. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(2):657-662.
63. Sears CE, Bryant SM, Ashley EA, Lygate CA, Rakovic S, Wallis HL, et al. Cardiac neuronal nitric oxide synthase isoform regulates myocardial contraction and calcium handling. Circ Res. 2003;92(5):e52-e9.
64. Emery AE. The muscular dystrophies. The Lancet. 2002;359(9307):687-695.
65. Boulanger CM, Heymes C, Benessiano J, Geske RS, Lévy BI, Vanhoutte PM. Neuronal Nitric Oxide Synthase Is Expressed in Rat Vascular Smooth Muscle Cells Activation by Angiotensin II in Hypertension. Circ Res. 1998;83(12):1271-1278.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

66. Bredt DS. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. Free radical research. 1999;31(6):577-596.
67. Deckel AW. Nitric oxide and nitric oxide synthase in Huntington's disease. J Neurosci Res. 2001;64(2):99-107.
68. Achike FI, Kwan CY. Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signalling pathway. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2003;30(9):605-615.
69. Pellacani A, Wiesel P, Razavi S, Vasilj V, Feinberg MW, Chin MT, et al. Down-regulation of high mobility group-I (Y) protein contributes to the inhibition of nitric-oxide synthase 2 by transforming growth factor-β1. J Biol Chem. 2001;276(2):1653-1659.
70. Bogdan C, Röllinghoff M, Diefenbach A. The role of nitric oxide in innate immunity. Immunol Rev. 2000;173(1):17-26.
71. Schneemann M, Schoeden G. Macrophage biology and immunology: man is not a mouse. J Leukoc Biol. 2007;81(3):579.
72. Ibiza S, Serrador J. The role of nitric oxide in the regulation of adaptive immune responses. Inmunología. 2008;27(3):103-117.
73. Schonhoff CM, Gaston B, Mannick JB. Nitrosylation of cytochrome c during apoptosis. J Biol Chem. 2003;278(20):18265-18270.
74. Aktan F. iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. Life sciences. 2004;75(6):639-653.
75. Musial A, Eissa NT. Inducible nitric-oxide synthase is regulated by the proteasome degradation pathway. J Biol Chem. 2001;276(26):24268-24273.
76. Connelly L, Palacios-Callender M, Ameixa C, Moncada S, Hobbs A. Biphasic regulation of NF-κB activity underlies the pro-and anti-inflammatory actions of nitric oxide. J Immunol. 2001;166(6):3873-3881.
77. Pérez-Sala D, Cernuda-Morollón E, Díaz-Cazorla M, Rodríguez-Pascual F, Lamas S. Posttranscriptional regulation of human iNOS by the NO/cGMP pathway. Am J Physiol Renal Physiol. 2001;280(3):F466-F473.
78. Suschek CV, Schnorr O, Kolb-Bachofen V. The role of iNOS in chronic inflammatory processes in vivo: is it damage-promoting, protective, or active at all?. Curr Mol Med. 2004;4(7):763-775.
79. Beltrán B, Quintero M, García-Zaragozá E, O'Connor E, Esplugues JV, Moncada S. Inhibition of mitochondrial respiration by endogenous nitric oxide: a critical step in Fas signaling. Proc Natl Acad Sci U S A.. 2002;99(13):8892-8887.
80. Cherla RP, Ganju RK. Stromal cell-derived factor 1α-induced chemotaxis in T cells is mediated by nitric oxide signaling pathways. J Immunol. 2001;166(5):3067-3074.
81. Hobbs AJ, Higgs A, Moncada S. Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. Annu Rev

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

Pharmacol Toxicol. 1999;39(1):191-220.

82. Reiling N, Kröncke R, Ulmer AJ, Gerdes J, Flad HD, Hauschildt S. Nitric oxide synthase: expression of the endothelial, Ca^{2+}/calmodulin-dependent isoform in human B and T lymphocytes. Eur J Immunol. 1996; 26(3):511-516.
83. Sciorati C, Rovere P, Ferrarini M, Heltai S, Manfredi AA, Clementi E. Autocrine nitric oxide modulates CD95-induced apoptosis in γδ T lymphocytes. J Biol Chem. 1997;272(37):23211-23215.
84. Ibiza S, Víctor VM, Boscá I, Ortega A, Urzainqui A, O'Connor JE, et al. Endothelial nitric oxide synthase regulates T cell receptor signaling at the immunological synapse. Immunity. 2006;24(6):753-765.
85. Nagy G, Koncz A, Perl A. T cell activation-induced mitochondrial hyperpolarization is mediated by Ca2+-and redox-dependent production of nitric oxide. J Immunol.2003;171(10):5188-5197.
86. Koncz A, Pasztoi M, Mazan M, Fazakas F, Buzas E, Falus A, et al. Nitric oxide mediates T cell cytokine production and signal transduction in histidine decarboxylase knockout mice. J Immunol. 2007;179(10):6613-6619.
87. Grisham MB, Granger DN, Lefer DJ. Modulation of leukocyte–endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease. Free Radic Biol Med.. 1998;25(4):404-433.
88. Aiello S, Noris M, Piccinini G, Tomasoni S, Casiraghi F, Bonazzola S, et al. Thymic dendritic cells express inducible nitric oxide synthase and generate nitric oxide in response to self-and alloantigens. J Immunol. 2000;164(9):4649-4658.
89. Moulian N, Truffault F, Gaudry-Talarmain YM, Serraf A, Berrih-Aknin S. In vivo and in vitro apoptosis of human thymocytes are associated with nitrotyrosine formation. Blood. 2001;97(11):3521-3530.
90. Basini G, Grasselli F. Nitric oxide in follicle development and oocyte competence. Reproduction. 2015;150(1):R1-R9.
91. Goud PT, Goud AP, Najafi T, Gonik B, Diamond MP, Saed GM, et al. Direct real-time measurement of intra-oocyte nitric oxide concentration in vivo. PloS one. 2014;9(6):e98720.
92. Bu S, Xia G, Tao Y, Lei L, Zhou B. Dual effects of nitric oxide on meiotic maturation of mouse cumulus cell-enclosed oocytes in vitro. Mol Cell Endocrinol.. 2003;207(1):21-30.
93. Tripathi A, Kumar K, Chaube SK. Meiotic cell cycle arrest in mammalian oocytes. J Cell Physiol. 2010;223(3):592-600.
94. Abbasi M, Akbari M, Amidi F, Kashani IR, Mahmoudi R, Sobhani A, et al. Nitric oxide acts through different signaling pathways in maturation of

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

cumulus cell-enclosed mouse oocytes. DARU. 2015;17(1):48-52.

95. Shukovski L, Tsafriri A. The involvement of nitric oxide in the ovulatory process in the rat. Endocrinology. 1994;135(5):2287-2290.
96. Bonello N, McKie K, Jasper M, Andrew L, Ross N, Braybon E, et al. Inhibition of nitric oxide: effects on interleukin-1 beta-enhanced ovulation rate, steroid hormones, and ovarian leukocyte distribution at ovulation in the rat. Biol Reprod. 1996;54(2):436-445.
97. Sugino N, Takiguchi S, Ono M, Tamura H, Shimamura K, Nakamura Y, et al. Ovary and ovulation: Nitric oxide concentrations in the follicular fluid and apoptosis of granulosa cells in human follicles. Hum Reprod. 1996;11(11):2484-2487.
98. Anteby EY, Hurwitz A, Korach O, Revel A, Simon A, Finci-Yeheskel Z, et al. Ovary and Ovulation: Human follicular nitric oxide pathway: relationship to follicular size, oestradiol concentrations and ovarian blood flow. Hum Reprod. 1996;11(9):1947-1951.
99. Ekerhovd E, Brännström M, Alexandersson M, Norström A. Evidence for nitric oxide mediation of contractile activity in isolated strips of the human Fallopian tube. Hum Reprod. 1997;12(2):301-305.
100. Bryant C, Tomlinson A, Mitchell J, Thiemermann C, Willoughby D. Nitric oxide synthase in the rat fallopian tube is regulated during the oestrous cycle. Journal of endocrinology. 1995;146(1):149-157.
101. Rosselli M, Dubey R, Rosselli M, Macas E, Fink D, Lauper U, et al. Identification of nitric oxide synthase in human and bovine oviduct. Mol Hum Reprod. 1996;2(8):607-612.
102. Dubey RK, Jackson EK, Rupprecht HD, Sterzel RB. Factors controlling growth and matrix production and matrix production in vascular smooth muscle and glomerular mesangial cell. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1997;6(1):88-105.
103. Azuma H, Obayashi S, Hamasaki H, Koyama T, Aso T. Role of endothelium in the human uterine arteries during normal menstrual cycle. Br J Pharmacol. 1995;114(4):902-908.
104. Burnett AL, Ricker DD, Chamness SL, Maguire MP, Crone JK, Bredt DS, et al. Localization of nitric oxide synthase in the reproductive organs of the male rat. Biol Reprod. 1995;52(1):1-7.
105. Gangula P, Dong Y-L, Yallampalli C. Rat myometrial smooth muscle cells express endothelial nitric oxide synthase. Hum Reprod. 1997;12(3):561-568.
106. Buhimschi I, Ali M, Jain V, Chwalisz K, Garfield RE. Differential regulation of nitric oxide in the rat uterus and cervix during pregnancy and labour. Hum Reprod. 1996;11(8):1755-1766.
107. Natuzzi E, Ursell P, Harrison M, Buscher C, Riemer R. Nitric oxide

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

synthase activity in the pregnant uterus decreases at parturition. Biochem Biophys Res Commun. 1993;194(1):1-8.

108. Bansal RK, Goldsmith PC, He Y, Zaloudek CJ, Ecker JL, Riemer RK. A decline in myometrial nitric oxide synthase expression is associated with labor and delivery. J Clin Invest. 1997;99(10):2502-2508

109. Dong Y, Yallampalli C. Interaction between nitric oxide and prostaglandin E2 pathways in pregnant rat uteri. Am J Physiol. 1996;270(3):E471-E6.

110. Khazaei M, Roshankhah S, Ghorbani R, Chobsaz F. Sildenafil effect on nitric oxide secretion by normal human endometrial epithelial cells cultured In vitro. Int J Fertil Steril. 2011; 5(3): 142–147.

111. Grozdanovic Z, Mayer B, Baumgarten HG, Brüning G. Nitric oxide synthase-containing nerve fibers and neurons in the genital tract of the female mouse. Cell Tissue Res. 1994;275(2):355-360.

112. Bohlouli S, Khazaei M, Rabzia A, Khazaei MR, Sadeghi E, Adiponectin effect on nitric oxide secretion by normal and endometriotic human endometrial stromal cells: in vitro study. Int J Morphol. 2015; 33(1):337-341.

113. Myatt L, Brockman DE, Eis AL, Pollock JS. Immunohistochemical localization of nitric oxide synthase in the human placenta. Placenta. 1993;14(5):487-495.

114. Xie Y, Garban H, Ng C, Rajfer J, Gonzalez-Cadavid NF. Effect of long-term passive smoking on erectile function and penile nitric oxide synthase in the rat. J Urol. 1997;157(3):1121-1126.

115. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987;84(24):9265-9269.

116. Adams ML, Meyer ER, Sewing BN, Cicero TJ. Effects of nitric oxide-related agents on rat testicular function. J Pharmacol Exp Ther. 1994;269(1):230-237.

117. Hellstrom WJ, Bell M, Wang R, Sikka SC. Effect of sodium nitroprusside on sperm motility, viability, and lipid peroxidation. Fertil Steril. 1994;61(6):1117-1122.

118. Rosselli M, Dubey RK, Imthurn B, Macas E, Keller PJ. Effects of nitric oxide on human spermatozoa: evidence that nitric oxide decreases sperm motility and induces sperm toxicity. Hum Reprod. 1995;10(7):1786-1790.

119. Szabó C, Zingarelli B, Salzman AL. Role of poly-ADP ribosyltransferase activation in the vascular contractile and energetic failure elicited by exogenous and endogenous nitric oxide and peroxynitrite. Circ Res. 1996;78(6):1051-1063.

120. Zini A, Lamirande E, Gagnon C. Low levels of nitric oxide promote human

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

sperm capacitation in vitro. J Androl. 1995;16(5):424-431.

121. McCann S, Kimura M, Karanth S, Yu W, Mastronardi C, Rettori V. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection. Ann N Y Acad Sci. 2000;917(1):4-18.

122. Seilicovich A, Lasaga M, Befumo M, Duvilanski BH, del Carmen Diaz M, Rettori V, et al. Nitric oxide inhibits the release of norepinephrine and dopamine from the medial basal hypothalamus of the rat. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92(24):11299-11302.

123. Vincent SR. Nitric oxide neurons and neurotransmission. Prog Neurobiol. 2010;90(2):246-255.

124. Ceccatelli S, Hulting A-L, Zhang X, Gustafsson L, Villar M, Hökfelt T. Nitric oxide synthase in the rat anterior pituitary gland and the role of nitric oxide in regulation of luteinizing hormone secretion. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993;90(23):11292-11296.

125. Van Voorhis BJ, Dunn MS, Snyder GD, Weiner CP. Nitric oxide: an autocrine regulator of human granulosa-luteal cell steroidogenesis. Endocrinology. 1994;135(5):1799-1806.

126. Davidoff M, Middendorff R, Mayer B, Koesling D, Holstein A. Nitric oxide/cGMP pathway components in the Leydig cells of the human testis. Cell Tissue Res. 1996;287(1):161-170.

127. Kang JH, Wiggs JL, Rosner BA, Hankinson SE, Abdrabou W, Fan BJ, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene variants and primary open-angle glaucoma: interactions with sex and postmenopausal hormone use. Arch Ophthalmol. 2011;129(6):773-780

128. Burnett AL, Lowenstein CJ, Bredt DS, Chang TS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. Science. 1992;257(5068):401-403.

129. Properzi G, Cordeschi G, Francavilla S. Postnatal development and distribution of peptide-containing nerves in the genital system of the male ra Hermol R. Efferent ducts, epididymis, and vas deferens: stracture, functions and their regulation. The Physiology of Reproduction. 1988.

130. Kolasa A, Marchlewicz M, Kurzawa R, Głąbowski W, Trybek G, Wenda-Różewicka L, et al. The expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the testis and epididymis of rats with a dihydrotestosterone (DHT) deficiency. Cellular & molecular biology letters. 2009;14(3):511.

131. Shah V, Lyford G, Gores G, Farrugia G. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology. 2004;126(3):903-913.

132. Brown J, Keates A, Hanson P, Whittle B. Nitric oxide generators and cGMP stimulate mucus secretion by rat gastric mucosal cells. Am J Physiol. 1993;265(3):G418-G22.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 15:11 +0430 on Sunday September 17th 2017

133. Kato S, Kitamura M, Korolkiewicz RP, Takeuchi K. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor. Br J Pharmacol. 1998;123(5):839-846.
134. Souza M, Lemos HP, Oliveira R, Cunha F. Gastric damage and granulocyte infiltration induced by indomethacin in tumour necrosis factor receptor 1 (TNF-R1) or inducible nitric oxide synthase (iNOS) deficient mice. Gut. 2004;53(6):791-796.
135. Martin M, Motilva V. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract. Curr Pharm Des. 2001;7(10):881-908.
136. Dijkstra G, van Goor H, Jansen P, Moshage H. Targeting nitric oxide in the gastrointestinal tract. Curr Opin Investig Drugs. 2004;5(5):529-536.
137. Nagase S, Takemura K, Ueda A, Hirayama A, Aoyagi K, Kondoh M, et al. A novel nonenzymatic pathway for the generation of nitric oxide by the reaction of hydrogen peroxide and D- or L-arginine. Biochem Biophys Res Commun. 1997;233(1):150-153.
138. Waldman S, Murad F. Cyclic GMP synthesis and function. Pharmacol Rev. 1987;39(3):163-196.
139. Beubler E, Schirgi-Degen A. Nitric oxide counteracts 5-hydroxytryptamine-and cholera toxin-induced fluid secretion and enhances the effect of oral rehydration solution. Eur J Pharmacol. 1997;326(2):223-228.
140. Tsuchiya M, Tokai H, Takehara Y, Haraguchi Y, Asada A, Utsumi K, et al. Interrelation between oxygen tension and nitric oxide in the respiratory system. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162(4):1257-1261.
141. Debley JS, Stamey DC, Cochrane ES, Gama KL, Redding GJ. Exhaled nitric oxide, lung function, and exacerbations in wheezy infants and toddlers. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(6):1228-1234. e13.
142. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride N, Barnes P, Kharitonov S. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. Eur Respir J. 2005;26(1):52-59.
143. Hajian B, De Backer J, Vos W, Van Holsbeke C, Ferreira F, Quinn DA, et al. Pulmonary vascular effects of pulsed inhaled nitric oxide in COPD patients with pulmonary hypertension. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11:1533-1541
144. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. Pflugers Arch. 2010;459(6):923-939.
145. Montezano AC, Touyz RM. Reactive oxygen species and endothelial function–role of nitric oxide synthase uncoupling and NOx family nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012; 110(1):87-94.
146. Toda N, Toda H. Nitric oxide-mediated blood flow regulation as affected by smoking and nicotine. Eur J Pharmacol. 2010;649(1):1-13.

www.SID.ir