

Клиническое значение NO.

В начале 80-х годов прошлого столетия группой исследователей в составе Furchgott, Zawadzki и Palmer, Ferrige, Moncada была открыта биологическая роль оксида азота (NO). Это событие наконец-то поставило точку в продолжающейся более 130 лет истории изучения механизмов действия нитроглицерина и других нитровазодилататоров.

С другой стороны, открытие роли NO, как биологического регулятора, стало толчком для развития нового направления исследований клеточных функций и коммуникаций.

За короткий промежуток времени (с начала 80-х до середины 90-х годов) была доказана роль NO в регуляции практически всех систем организма.

Последовавший за этим открытием лавинообразный рост публикаций позволил редакции журнала Science в 1992 году провозгласить NO молекулой года (Koshland D.E. 1992).

История NO.

- 🕒 **1847 г** – синтезирован тринитрат глицерина (нитроглицерин)
- 🕒 **50-е годы XIX века** – нитроглицерин используется для производства взрывчатых веществ на предприятиях Альфреда Нобеля
- 🕒 **1879 г** – нитроглицерин впервые применен для лечения грудной жабы (W.Murrell)
- 🕒 **Начало XX века** – нитроглицерин используется в гомеопатической медицине для лечения некардиологической патологии
- 🕒 **80-е годы XX века** – открыт механизм действия нитроглицерина и других органических нитратов посредством освобождения молекулы NO
- 🕒 **1992 год** – **NO объявлен молекулой года**
- 🕒 **1998 г** - R. Furchgott, F. Murad, L. Ignaro удостоены Нобелевской премии за установление функциональной роли Оксида Азота в работе сердечно-сосудистой системы.

Образование NO в организме.

В организме человека NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина:

$L\text{-Arginin} + NADPH_2 + O_2 \rightarrow NO + L\text{-Citrullin}$.

L-аргинин - аминокислота условно заменимая.

Что это значит?

Только в организме взрослого и абсолютно здорового человека L-аргинин синтезируется в количестве, достаточном для поддержания его физиологических потребностей. У детей, младше 5-ти лет и людей, старше 50, аргинин практически не синтезируется, и является незаменимой аминокислотой.

Катализируют реакцию синтеза оксида азота семейство ферментов, называемых NO-синтазами (NOS).

Образовавшийся NO оказывает как аутокринное, так и паракринное действие, т.е., будучи синтезирован в каких-либо клетках, он способен влиять на метаболические процессы как в самих этих клетках, так и в расположенных по соседству.

Некоторые характеристики синтазы оксида азота.

NO-синтаза обладает рядом уникальных свойств – это наиболее регулируемый в биологии фермент.

В результате система генерации оксида азота представляет собой наиболее чувствительную систему, реагирующую на многие изменения, происходящие в организме.

Характеристика и механизмы действия NO.

NO представляет собой газообразное соединение с химическими свойствами, определяющими его уникальную роль внутри- и межклеточного посредника: молекула оксида азота имеет

небольшие размеры, хорошо растворима в воде и липидах, что обеспечивает высокую проницаемость через мембраны клеток и субклеточных структур.

Оксид азота может существовать в виде относительно стабильного, нейтрально заряженного радикала (NO) с липофильными свойствами и выраженной тенденцией взаимодействовать с молекулами, обладающими неспаренным электроном, такими как супероксид-анион, железо и молекулярный кислород. NO может также подвергаться одноэлектронному восстановлению с образованием нитроксил-аниона (NO⁻) или, потеряв электрон, превращается в ион нитрозония (NO⁺).

Образующийся NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу, что ведет к образованию циклического гуанозин-монофосфата (цГМФ), вызывающего активацию протеинкиназ и последующие внутриклеточные реакции и соответствующие эффекты в клетках-мишенях.

NO в регуляции функций основных физиологических систем организма.

Бурный поток исследований функции NO подтвердил представление об оксиде азота как об основном вазодилататоре (Ignarro L.J. 1987, Cason B.A. et al 1994). Было показано, что он участвует в иммунной защите организма, вовлекаясь в цитотоксический процесс и выполняя роль карающего меча иммунной системы (Hibbs et al 1998). Выяснилось, что NO необходим для синаптической передачи нервного импульса (Garthwaite J. 1998), регуляции нормальной перистальтики кишечника (Grisham M.B. 1994), предотвращения гипоксической вазоконстрикции в легких (Rossaint R. 1993) и даже нормализации эрекции. Таким образом, оксид азота является, образно говоря, мастером на все руки. Параллельно с ростом числа клеточных функций, регулируемых NO, увеличивался и список заболеваний, связанных с нарушением синтеза и/или выделения NO: эссенциальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, первичная легочная гипертензия, нарушения мозгового кровообращения, невротическая депрессия, импотенция, диабет — все это далеко не полный перечень патологических процессов, в той или иной степени связанных с изменениями в метаболизме NO.

Сердечно-сосудистая система.

В свое время, изучая механизмы расширения кровеносных сосудов, фармаколог Furchgott обнаружил, что ацетилхолин взаимодействует с рецепторами клеток эндотелия кровеносных сосудов, что приводит к образованию малых молекул, мигрирующих в мышечный слой и вызывающих его расслабление (Furchgott R.W. and Zavadski J.V. 1980). Эти молекулы получили название эндотелиальный расслабляющий фактор (ЭФР) (Ignarro L.J. et al 1987, 1990).

Идентифицировать природу расслабляющего фактора из эндотелия помогло изобретение Альфреда Нобеля. Более 150 лет тому назад Нобель изобрел нитроглицерин — активный химический компонент динамита. Со времени этого изобретения прошло несколько десятков лет, и только в конце 70-х годов ученый Murad установил молекулярный механизм действия нитроглицерина. Оказалось, что нитроглицерин и органические нитраты вызывают расширение кровеносных сосудов благодаря тому, что в ходе их превращения образуется оксид азота.

И наконец, в 1987 году была доказана идентичность фактора расслабления из эндотелия и оксида азота (Palmer R. M.G. et al 1987). Синтезируемый из аминокислоты L-аргинин при участии NO-синтаз и ряда кофакторов, NO диффундирует в подлежащие гладкомышечные клетки, где по цГМФ-зависимому механизму вызывает снижение концентрации внутриклеточного кальция, расслабление гладкомышечной клетки и вазодилатацию, что обеспечивает регуляцию общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), АД и распределения крови в кровеносном русле. Считается, что нарушение синтеза NO занимает ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. В настоящее время установлены многие антиатерогенные эффекты NO:

1. Подавляет активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию.
2. Ингибирует синтез протеинов адгезии: VCAM-1, MCP-1.
3. Препятствует избыточному накоплению внеклеточного матрикса.

4. Подавляет синтез эндотелина-1 - наиболее мощного эндогенного вазоконстриктора, стимулятора пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки.
5. Эффективно снижает продукцию и концентрацию свободных радикалов в плазме и тканях (NO - наиболее мощный эндогенный антиоксидант). Сейчас доказан факт, что один из компонентов этого процесса – ингибирование фактора NF-κβ, который является универсальным стимулятором вышеуказанных процессов. В данное время все более обоснованной становится гипотеза, что механизм NF-κβ является конечной точкой влияния различных факторов риска ИБС.
6. Ингибирует синтез асимметричного диметиларгинина – не так давно описанного фактора риска ИБС, мощнейшего эндогенного стимулятора оксидативного стресса.

Болезни периферических сосудов.

Уникально экспериментально доказанное действие L-аргинина в лечении болезней периферических сосудов. Здесь ему нет равных по эффективности, в т.ч. и среди самых популярных средств медикаментозной терапии. NO не просто расширяет сосуды, но и эффективно их лечит. Больной это сможет почувствовать очень быстро, т.к. значительно увеличивается безболевого период при ходьбе и вдвое увеличивается проходимость дистанция при перемежающейся хромоте.

Оксид азота в регуляции функций пищеварительного тракта.

Если первоначально, в 80-е годы, исследования, связанные с NO, были преимущественно посвящены сердечно-сосудистой системе, то в 90-х годах мощный рост таких научных изысканий коснулся едва ли не всех функциональных систем, включая пищеварительный тракт. В ряде сообщений на 15-м международном симпозиуме по регуляции моторики ЖКТ (International symposium ..., 1995) было показано, что NO является главным медиатором, определяющим расслабление сфинктера Одди, анального сфинктера, тонкого и толстого кишечника, пищевода и желудка.

В 1994 году была создана линия экспериментальных животных – мышей, у которых был заблокирован ген, кодирующий NO-синтазу. Гистологические исследования

позволили выявить выраженные контрактурные изменения и гипертрофию пилорического отдела, а функциональные изменения создавали картину, наблюдаемую в клинике пилоростеноза. В последние годы получено множество убедительных данных, доказывающих участие NO в гастропротекции, ведь именно NO опосредует гастропротекторные эффекты гастрина. Донаторы NO ускоряют заживление ацетатных язв, поскольку улучшение кровоснабжения – одно из ключевых звеньев гастропротекции, а NO – основное звено в механизме вазодилатации.

NO в нервной и иммунной регуляции.

Открытие NO принципиально изменило представления о механизмах передачи информации в нервной системе. Классическая картина, когда передача информации между нейронами осуществляется в строго определенных местах (синапсах) и в одном направлении, сменилась концепцией диффузной передачи сигнала. Действительно, NO может распространяться от места его образования во все стороны, в том числе и ретроградно, легко проходя через липидную и водную фазы и взаимодействуя с нервными, глиальными и сосудистыми клетками.

После того, как в 1985 г. была обнаружена продукция нитритов и нитратов в мышечных макрофагах, NO стали рассматривать как фактор антимикробной защиты организма. Оказалось, что NO включен в механизмы неспецифического иммунитета и вызывает гибель многих типов патогенных микроорганизмов.

Исследования Hibbs и соавт., 1988, подтвердили генерацию NO активированными макрофагами. Было доказано, что цитостатический и цитотоксический эффекты макрофагов осуществляются посредством NO.

NO в пульмонологии.

Оксид азота является одним из важнейших медиаторов дыхательной системы и активно изучается в последние годы при заболеваниях легких.

У здоровых людей в образовании эндогенного оксида азота преимущественно участвуют верхние дыхательные пути, при этом в полости носа образуется около 90 % оксида азота, а 50-70 % его аутоингибируется и попадает в легкие. Вырабатываемый конститутивно верхними отделами дыхательных путей NO необходим

для поддержания воздухопроводности кондукторного отдела легких. В последние годы много внимания уделяется широкому использованию аргинина в комплексной терапии патологических состояний, сопровождающихся легочной гипертензией. Подтверждением безопасности применения

препаратов на основе аргинина стало сообщение Lacassie H.J. относительно применения аргинина при тяжелой легочной гипертензии у беременных с синдромом Эйзенменгера. Отмечено хорошее клиническое состояние как рожениц, так и новорожденных.

Перспективы применения лекарственных препаратов, влияющих на уровень продукции NO.

Вместе с доказательством важной биологической роли оксида азота возник огромный интерес к этой молекуле со стороны теоретической и практической медицины.

Полученные результаты многочисленных исследований свидетельствуют о возможности целенаправленного воздействия на путь превращения L-аргинина в оксид азота.

Это достигается путем применения различных форм L-аргинина, в частности, в виде пероральных, а также растворимых интравенозных форм.

Обобщая вышесказанное, можно выделить несколько особенностей NO и систем его генерации:

- ➔ NO образуется из аминокислоты L-аргинина, синтез которой после 50-ти лет практически прекращается.
- ➔ NO-синтаза – один из наиболее регулируемых в физиологии фермент, что создает уникальные возможности для регуляции всего синтеза NO.
- ➔ Синтезированный оксид азота представляет собой газообразное соединение с химическими свойствами, определяющими его роль универсального регулятора многих физиологических функций организма.
- ➔ Параллельно с ростом числа NO-зависимых клеточных функций, увеличивался и список заболеваний, связанных с нарушением его синтеза и/или выделения.
- ➔ Применение донаторов оксида азота является перспективным в лечении многих патологических состояний – ИБС, атеросклероза, артериальной гипертензии, легочной гипертензии, нарушений мозгового кровообращения и многих других.

**Подготовлено по материалам Pub Med
(a service of the U.S. National Library of Medicine
and the National Institutes of Health)**