

УДК 616.831-092

# ПОНЯТИЕ О НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ МОЗГА

## (роль нейрональных источников)

Н.Е. МАКСИМОВИЧ

Гродненский государственный медицинский университет



Максимович Н. Е. - доцент кафедры патофизиологии ГГМУ, канд. мед. наук  
e-mail: mne@grsmi.unibel.by

Сформулирована новая концепция нитроксидаергической системы мозга и эффектов NO нейронального, эндотелиального и макрофагального происхождения в процессах мозговой деятельности. Мы предполагаем, что эта концепция будет использоваться для понимания патофизиологических механизмов повреждения мозга при атеросклерозе, гипертонической болезни и другой патологии и станет основой для разработки новых методов их терапии.

**Ключевые слова:** нитроксидаергическая система мозга.

*New conception about nitroxidergic system of brain and physiologic effects of neurons, endothelium and macrophage-derived NO in brain activity was postulated. We suppose that this conception will be useful for understanding pathophysiologic mechanisms of brain damage in atherosclerosis, essential hypertension and other pathologies and will become the basis of the new methods of their therapy.*

Возможность сформировать представления о так называемой нитроксидаергической системе мозга (НСМ) появились в последние два десятилетия, когда стала активно изучаться роль оксида азота в жизнедеятельности организма. Оксид азота (NO) играет роль уникального модулятора многих физиологических процессов в организме, в том числе и в центральной нервной системе [1, 2, 3, 6, 7].

Источником образования NO в мозге является целый ряд структур, объединяемых в так называемую нитроксидаергическую (нитрергическую) систему (рис. 1).

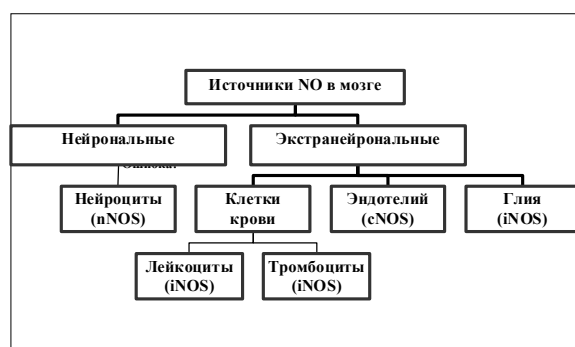


Рис. 1. Источники NO в мозге, формирующие нитроксидаергическую систему мозга.

Под нитроксидаергической (нитрергической) системой мозга (НСМ) понимают комплекс нейрональных (нейроны) и экстранейрональных (эндотелий, глия, макрофаги, лейкоциты, тромбоциты и др.) структур, синтезирующих NO. Регуляторные механизмы НЭСМ призваны обеспечить гомеостаз NO в мозге, адекватный для выполнения им физиологических функций по поддержанию жизнедеятельности организма.

Установлено, что образование NO в мозге происходит из аминокислоты L-аргинин при участии трех изоформ NO-синтаз: нейрональной (nNOS), эндотелиальной (eNOS) и макрофагальной или индуцибельной (iNOS). Эндотелиальная и нейрональная NOS относятся к группе конституциональных NO-синтаз. Макрофагальная NO-синтаза относится к индуцибельным NOS.

Конституциональная NO-синтаза (cNOS) может генерировать NO в ответ на фоновую рецепторную стимуляцию механического, нейронального или гуморального характера. Индуцибельная форма фермента образуется, как правило, в ответ на избыточную активацию клеток цитокинами. На сегодняшний день есть сведения о существовании

индуцибельных форм нейрональной и эндотелиальной NOS [3, 6, 7, 8, 24].

Важную роль в активации нейрональной и эндотелиальной NOS играют кальций и кальмодулин. Индуцибельная NOS как макрофагального, так и иного происхождения не стимулируется кальцием и не блокируется ингибиторами кальмодулина. Важным механизмом регуляции NOS является фосфорилирование при участии нескольких протеинкиназ. Первичные эффекты молекулы NO обусловлены его связью с комплексом железа и гуанилатциклазы. Следствием этого являются активация фермента и рост продукции cGMP.

### Нейрональные механизмы НЭСМ

Известно, что NO-синтезирующие нейроны составляют около 1-2% от общего числа нервных клеток в ЦНС млекопитающих. Такие нервные клетки содержатся в большинстве отделов мозга [13, 14, 15, 17, 28]. Отростки нейронов, содержащих NOS, столь широко разветвлены, что практически все нейроны центральной нервной системы располагаются в пределах нескольких микрометров от источника NO [13, 15, 17, 28]. Установлено, что самыми богатыми источниками NO являются обонятельная луковица, мозжечок и средний мозг [28].

NO является первым представителем нового семейства сигнальных молекул со свойствами нейротрансмиттера [18, 27]. Данная молекула из-за ряда свойств не вписывается в схему классических медиаторов. В отличие от классических медиаторов NO - это газ. Он не имеет механизма для депонирования в виде синаптических пузырьков и специфических рецепторов на постсинаптической мембране, высвобождается в синаптическую щель путем свободной диффузии [15, 29, 32].

Однако ряд важных свойств позволяют включить оксид азота в группу веществ медиаторной природы: стимуляция соответствующих нервов; способность вызывать ряд физиологических эффектов, которые легко устраняются с помощью специфических ингибиторов его синтеза, наличием в нервных клетках NOS, необходимой для образования NO [26]. Медиаторная природа NO доказывается и присутствием в постсинаптических нейронах внутриклеточных рецепторов оксида азота: растворимой гуанилатциклазы и АДФ-рибозилтрансферазы [6, 34]. Благодаря этому NO участвует во многих процессах, необходимых для реали-

зации интегративной активности нервной системы человека [32].

Активация нейрональной NO-синтазы наступает под влиянием ацетилхолина (через M-холинорецепторы) и норадреналина (через  $\alpha$ -1 адренорецепторы нейронов) и может регулироваться по принципу отрицательной обратной связи [2].

Роль NO в качестве нейромедиатора, вторичного мессенджера и регулятора нервной деятельности, во многом связана с функциональным состоянием N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов. Последние опосредуют действие возбуждающих аминокислот L-глутамата и L-аспартата в реализации ряда физиологических эффектов NO [1, 22]. NMDA-рецепторы контролируют катионные каналы в мембране, главным образом кальциевые. Стимуляция NMDA подтипа глутаматных рецепторов мозга инициирует вход  $Ca^{++}$  в клетку, который, связываясь с кальмодулином, активирует NOS. Таким образом, образование NO становится одним из внутриклеточных звеньев передачи глутаматергического сигнала. NO не только образуется при активации NMDA-рецепторов, а также обладает способностью изменять их активность.

Изменяя ионный ток через кальциевые каналы, NO оказывает влияние на многие нейрональные кальций-регулируемые процессы, в том числе на активацию NO-синтазы [9, 22]. Установлено, что избыточная активация NO-синтазы, вызываемая возбуждающими аминокислотами при их действии на NMDA-рецепторы, может приводить к возникновению судорог. Показано, что стимуляция NMDA-подтипа рецепторов избыточным количеством глутамата ведет к развитию каскада реакций, включая нарастание внутриклеточной концентрации кальция, генерацию NO, активацию гуанилатциклазы, усиление синтеза cGMP [13, 20, 28], перекисного окисления липидов и в конечном счете вызывает гибель нейронов с развитием устойчивых нарушений деятельности мозга. Данное явление, получившее название глутаматной нейротоксичности [25], лежит в основе ряда распространенных нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, среди которых ишемический инсульт, эпилепсия, болезнь Паркинсона, Альцгеймера и др. [16, 18]. При использовании антагониста L-глутамата происходит снижение образования NO [35].

Связь NO с нейромедиаторной функцией глутамата послужила основанием для детального изучения возможной роли этого мессенджера в патофизиологических механизмах, лежащих в основе нарушений мозгового кровообращения и, в первую очередь, ишемии мозга [4, 19]. NO способен вызывать изменение тиоловых групп редокс-модулирующих участков NMDA-рецепторов. В результате «нитроксилирования» NMDA-рецепторов осуществляется блокада глутаматергической передачи.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что NO может изменять импульсную активность нейронов мозга, а также влиять на синтез и секрецию ими различных нейромедиаторов [14, 36]. Показано, что доноры NO и ингибиторы NO-синтазы способны изменять электрическую активность нейронов переднего гипоталамуса - ведущей структуры ЦНС, участвующей в обработке температурной информации [12]. В этой области мозга обнаружены нейроны, которые отвечают противоположными изменениями электрической активности на введение интерлейкина-1 и донора NO. Таким образом, NO способен противодействовать влиянию эндогенного пирогена на некоторые гипоталамические нейроны. NO выступает в качестве нейромедиатора «долговременной депрессии» синапсов в мозжечке и феномена «длительной потенциации» синаптической передачи в гиппокампе, возникающих при стимуляции возбуждающих аминокислотных рецепторов [21]. Эти механизмы лежат в основе процессов узнавания, обучения и памяти. Ингибирование синтеза NO ведет к амнезии, нарушению двигательной активности, сексуального поведения, агрессивности [10, 11, 35]. «L-Аргинин-NO» система участвует в опосредовании периферических и центральных обезболивающих эффектов морфина [10, 35], внутривенное введение L-Аргинина вызывает у крыс анальгезирующий эффект, механизм которого является NO-зависимым [5].

NO опосредует и ряд других физиологических процессов в нервной системе, в частности NO участвует в регуляции цикла сон-бодрствование. Установлено, что при интрацеребровентрикулярном введении ингибитора NOS подавляется реакция пробуждения, тревоги в ответ на звуковое раздражение. Это позволило сделать вывод о необходимом участии NO для поддержания бодрствующе-

го состояния. NO также обладает свойством повышать аппетит, стимулировать прием пищи, отмечено его участие в регуляции обоняния и функциональной активности зрительного анализатора [2, 6, 7].

Показано, что NO участвует в регуляции секреции аспартата, дофамина и ацетилхолина. В базальных ганглиях оксид азота почти в два раза увеличивает секрецию ацетилхолина [7], в гиппокампе - норадреналина и ацетилхолина [26], а в полосатом теле мозга крыс на 33% увеличивает базальную секрецию дофамина [36]. Введение с помощью микродиализа в медиальную преоптическую область гипоталамуса крыс L-аргинина, предшественника NO, приводит к увеличению внеклеточной концентрации дофамина и серотонина [11], а билатеральное введение в паравентрикулярное ядро гипоталамуса насыщенной NO спинномозговой жидкости приводит к увеличению внеклеточной концентрации аспартата, глутамата, гамма-аминомасляной кислоты и таурина [9]. Установлено, что в гипоталамусе NO стимулирует образование простагландина E<sub>2</sub> [7].

На состояние нейронов оказывает воздействие и NO, образуемый экстранейрональными источниками (глиальными клетками и клетками эндотелия). В частности, NO является главным модулятором локального кровотока в структурах головного мозга. NO участвует в регуляции мозгового кровотока путем вазодилатации, ингибирования адгезии и агрегации тромбоцитов, препятствуя развитию вазоспазма и тромбоза [30]. В механизмах регуляции мозгового кровотока принимает участие NO, как нейронального, так и экстранейронального происхождения.

Участие NO нейронального происхождения в регуляции мозгового кровообращения осуществляется непосредственно и опосредованно (через модуляцию образования медиаторов) [23]. Достаточно хорошо обоснованным является предположение о прямом участии нитроксидагических нейронов в регуляции гемодинамики головного мозга. Обнаружены нервные волокна, не относящиеся ни к адренергическим, ни к холинергическим нейронам, способные самостоятельно синтезировать и выделять NO [34]. Модулируя образование медиаторов, оксид азота способен участвовать в регуляции мозговой гемодинамики путем понижения центрального симпатической активности и опосредо-

ванном влиянии на барорецепторные рефлексы [9, 31, 34].

Представленные данные об нейрональных источниках оксида азота в мозге важны для разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных средств, способных селективно влиять на различные звенья нитроксидагической системы мозга при различных патологических состояниях.

### Литература

1. Башкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата // Биохимия. - 1998. - Т. 63. - Вып. 7. - С. 1020-1028.
2. Гурин А.В. Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе // Успехи физиол. наук. - 1997. - Т. 28. - №1. - С. 53-57.
3. Виноградов Н.А. Многоликая окись азота // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 1997. - Т. 7. - №2. - С. 6-11.
4. Максимович Н.Е., Маслаков Д.А. Результаты использования L-аргинина при экспериментальных нарушениях мозгового кровообращения// Материалы межд. конф. «Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности». - 1999. - С.175-178.
5. Максимович Н. Е., Маслаков Д.А. Аминокислота L-Аргинин и перспективы ее использования в клинике// Здоровоохранение. - 2003. - №5. - С. 35-37.
6. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул// Успехи физиол. наук. - 1996. - Т. 27, №4. - С. 23-26.
7. Уразаев А.Х., Зефирова А. Л. Физиологическая роль оксида азота// Успехи физиол. наук. - 1999. - Т. 30, №1. - С. 54-72.
8. Онуфриев М.В. Синтаза оксида азота при экспериментальных патологиях мозга// Автореф. дис...на соискание ученой степени канд. биол. наук. - М., 1998. - 20 с.
9. Ascher P., Nowak L. The role of bivalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture// J.Physiol. - 1988. - V. 399. - P. 247-266.
10. Baratti. C.M., Kopf S.R. A nitric oxide synthase inhibitor impairs memory storage in mice// Neurobiol. Learn. Mem. - 1996. - V. 65 (3). - P. 197-201.
11. Bohme G.A., Bon C., Stutzman J.M. et al. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation// Eur. J. Pharmacol. - 1991. - V. 199. - P. 379-381.
12. Bordeaux A. Nitric oxide: an ubiquitous messenger// Fundam. Clin. Pharmacol. - 1993. - V. 7. - P. 401-411.
13. Bredt D. S., Snyder S. H. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum// Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1989. - V. 86. - P. 9030-9033.
14. Bredt D.S., Hwang P.M., Snyder S.H. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide// Nature. - 1990. - Vol. 347. - P. 768 - 770.
15. Brenman J. E., Bredt D. S. Nitric oxide signaling in the nervous system// Methods in Enzymology. - 1996. - V. 269. - P.119-129.
16. Calabrese V., Bates T.E., Stella A.M. NO synthase and NO-dependent signal pathways in brain aging and neurodegenerative disorders: the role of oxidant/antioxidant balance// Neurochemical Research. - 2000. - V. 25 (9-10). - P. 1315-1341.
17. Chao D.S., Hwang P.M., Huang F., Bredt D. S. Localization of neuronal nitric oxide synthase// Methods in Enzymology. - 1996. - V. 268. - P. 488-496.
18. Dawson T.M., Dawson V.L., Snyder S.H. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide// Ann. Neurol. - 1992. - V. 32 (3). - P. 297-311.
19. Faraci F.M. Role of nitric oxide in regulation of basilar artery tone in vivo// Am. J. Physiol. - 1990. - V. 259. - P. 1216-1221.
20. Ferrendelli J.A., Blane A. C., Gross R. A. Relationship between sensory activity and cyclic nucleotide levels in brain// Brain Res. - 1980. - V. 200. - P. 93-103.
21. Furchgott R. F., Zawadzki J. B. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. - 1980. - V. 288. - P. 373-376.
22. Jahr C. E., Stevens C. F. Voltage dependence of NMDA-activated macroscopic conductances predicted by single-channel kinetics // J. Neurosci. - 1990. - V. 10, Xs 9. - P. 3178-3182.
23. Kcjita Y., Taskcyasu M., Dietrich H.H., Dacey R. O. Possible Role of Nitric Oxide in Autoregulatory Response in Rat Intracerebral Arterioles// Neurosurgery. - 1998. - V. 42. - P. 834-842.
24. Kolb E. Current knowledge on the formation of nitric oxide in endothelial cells of blood vessels, in nerve cells and macrophages as well as its significance in vascular dilatation, information transmission and damage of tumor cells// Z. Gesamte Inn.Med. - 1991. - V. 46 (12). - P. 431-436.
25. Lipton S.A. Neuronal protection and destruction by NO// Cell Death Differentiation. - 1999. - V. 6 (10). - P. 943-951.
26. Lonart G., Wang J., Johnson K. M. Nitric oxide induces neurotransmitter release from hippocampal slices// Eur. J. Pharmacol. - 1992. - V. 220. - P. 271-271.
27. Lownstein C.J., Dinernwn Ji., Snyder S. H. Nitric oxide, a physiological messenger// Ann. Intern. Med. - 1994. - V.120. - P.227-237.
28. Ma L. Evidence for nitric oxide-generator cells in the brain// Bulletin of Tokyo Medical Dental University. - 1993. - V. 40(3). - P.125-134.
29. Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: pathway for the regulation of cell function and communication// Biochem. Pharmacol. - 1989. - V.38. - P. 1709-1715.
30. Moncada S. Nitric oxide gas: mediator, modulator and pathophysiological entity// J. Lab. Clin. Med. - 1992. - V. 120. - P. 187-191.
31. Rand M. I. Nitrogenic transmission: nitric oxide as mediator of non-adrenergic, non-cholinergic neuro-effector transmission// Clin.Exp. Pharmacol. Physiol. - 1992. - V. 19. - P.147.
32. Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system// Brain Research Bulletin. - 1996. - V. 41(3) - P. 131-141.
33. Tamatani M., Ogawa S., Niitsu Y., Tohyama M. Involvement of Bcl family and caspase-3-like protease in NO - mediated neuronal apoptosis// J. Neurochem. - 1998. - V. 71 (4). - P. 1588-1596.
34. Toda N., Okamura T. Nitroxidergic nerve: regulation of vascular tone and blood flow in the brain// J. Hypertens. - 1996. - V. 14. - P. 423-434.
35. Yamada K. Role of nitric oxide in learning and memory processes// Nippon-Yakurigaku-Zasshi. - 1998. - V. 111(2). - P. 87-96.
36. Zhu X.Z., Luo L.G. Effect of nitroprusside (nitric oxide) on endogenous dopamine release from rat striatal slices// J. Neurochem. - 1992. - V. 59. - P. 932-935.