

УДК 616.831-092

ПОНЯТИЕ О НИТРОКСИДЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ МОЗГА (РОЛЬ ЭКСТРАНЕЙРОНАЛЬНЫХ 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 о нитроксидаергической системе мозга и эффектах 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 nitroxyergic system of the brain and physiologic effects of neurons, endothelium and macrophage-derived NO in brain activity was postulated. We supposed 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.

Key words: nitroxyergic system of the brain.

В предыдущем сообщении обсуждалась роль оксида азота нейронального происхождения как компонента нитроксидаергической системы мозга, в функционировании мозга, а также возможные последствия его количественных нарушений. Данное сообщение посвящено экстранейрональным источникам оксида азота и их роли в функционировании мозга в норме и при патологии.

Общие сведения о функциях NO в мозге и возможных последствиях его дефицита представлены на рис. 1.

Функции NO в мозге		
Нейронального NO:	Эндотелиального NO:	NO глии и клеток крови:
Нейрональная активность (участвие, обучение, память, интеллект, эмоции, зрение...)	Регуляция мозгового кровотока (вазодилатация)	Вазодилатация сосудов мозга
Регуляция мозгового кровотока	Антиагрегационные эффекты	Антиагрегационные эффекты
	Ремоделирование сосудов	Противовоспалительные эффекты
Дефицит:	Дефицит:	Дефицит:
Ишемия мозга, инсульт, судороги и агрессивность, нарушение аппетита, терморегуляция...	Ишемия мозга (гипоксия, тромбоз, спазм сосудов)	Ишемия, отек, воспаление стенок головного мозга

Рис.1. Функции NO в мозге и возможные последствия его дефицита

Роль эндотелия в механизмах НЭСМ

NO эндотелиального происхождения относится к его экстранейрональным источникам в мозге. Базальная продукция NO в эндотелиоцитах играет важнейшую роль в регуляции сосудистого тонуса. Установлено, что у мышей, лишенных эндотелиальной NO-синтазы, среднее артериальное давление на 30% выше, чем у мышей с нормальной функцией этого гена [11].

Важная роль базальной продукции NO в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления хорошо выявляется также в экспериментах с использованием внутрисосудистого введения ингибиторов NO-синтазы [28,31]. Внутривенное введение конкурентного ингибитора NO-синтазы – N^G-Methyl-D-arginine вызывает вазоконстрикцию и значительное увеличение среднего артериального давления у кроликов, морских свинок и крыс, устраняемое L-аргинином [28]. Показано, что резистивные сосуды у человека испытывают постоянное влияние базальной продукции NO. Физиологическая значимость базальной продукции NO в регуляции сосудистого тонуса доказывается также тем, что NO-независимые механизмы регуляции тонуса сосудов оказываются неспособными вернуть сосудистое сопротивление к исходному уровню в условиях блокады NO-синтазы [22]. Вазоконстрикторное действие L-NG-монометиларгинина не отменяется блокадой α-адренорецепторов, аргинин-вазопрессиновых рецепторов V₁, а также ганглиоблокаторами и ингибиторами ангиотензин-конвертирующего фермента и фермента циклооксигеназы [29].

Продуцируемый под действием eNOS оксид азота не только участвует в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, но и выполняет следующие важные функции: ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию, подавляет освобождение митогенов из тромбоцитов; регулирует образование эндотелина-1 и фактора активации тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток, регулирует биологическое действие ангиотензина-2 и т. д.

Базальная и стимулированная продукция NO в эндотелиоцитах оказывает воздействие на многие энергозависимые функции этих клеток, в том числе и через регуляцию потребления кислорода путем влияния на активность фермента цитохромоксидазы С. По всей вероятности, оксид азота, образующийся с помощью eNOS, регулирует потребление кислорода и клетками других тканей.

Установлено участие оксида азота эндотелиального происхождения в механизмах адаптации к гипоксии. Дефицит оксида азота в эндотелии приводит к спазму сосудов, утолщению их стенок, тромбозу и как следствие – к ишемии мозга (Рис. 1).

Показано, что введение ингибитора eNOS мышам перед окклюзией церебральной артерии приводит к увеличению площади поражения нервной ткани. В проведенных нами экспериментах на крысах было установлено, что L-аргинин, как донор NO, повышает резистентность крыс к гипоксии. Причем L-аргинин повышает устойчивость к гипоксической гипоксии не только интактных животных, но и крыс с ишемией головного мозга [4, 5, 19].

В связи с повреждением эндотелия механизмы ауторегуляции становятся несовершенными, что способствует ишемическим повреждениям мозга, в том числе и инсультам. Как известно, атеросклероз является одной из наиболее частых причин формирования NO-зависимых нарушений мозгового кровообращения ишемического характера [3]. Показано, что использование L-аргинина при данной патологии является эффективным [20]. Установлена роль NO в механизмах возникновения спазма мозговых сосудов при субарахноидальных кровоизлияниях. Считается, что гемоглобин, как ингибитор NO, является одним из главных факторов возникающего в данных условиях церебрального вазоспазма. Внутрицистернальная инъекция гемоглобина в эксперименте вызывает зависимое от его концентрации сужение интратекальных артерий. Вместе с тем гемоглобин, связывая внеклеточную NO, способен предотвращать развитие феномена нейротоксичности.

Важно отметить, что в отличие от периферических кровеносных сосудов в церебральных артериях NO-синтаза содержится также и в наружном слое, т.е. в адвентиции сосуда [9].

Тромбоциты и НЭСМ

NO тромбоцитарного происхождения опосредует антиагрегационный и антиадгезивный эффект тромбоцитов [21, 23]. В связи с этим роль NO тромбоцитарного происхождения, как и синтезируемого в эндотелии, заключается в обеспечении циркуляции крови в сосудах мозга.

В связи с тем, что NO является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, установлено, что

снижение продукции NO после субарахноидального кровоизлияния приводит к повышению агрегации тромбоцитов и выделению таких сильных вазоконстрикторов, как тромбоксан A_2 и серотонин.

Макрофаги и микрофаги и НЭСМ

Многие исследователи показали, что продукция NO макро- и микрофагами вследствие активации индуцибельной NO-синтазы – один из главных механизмов защиты и повреждения тканей, реализуемых при многих патологических процессах [12, 16, 18]. По их мнению, NO, образуемый моноцитами и другими лейкоцитами при участии индуцибельной NOS, принимает участие в сохранении антигенного гомеостаза, онкозащите организма посредством цитотоксичности и реализации физиологических механизмов гибели и обновления клеточных структур организма путем апоптоза [1, 17, 26]. Установлено, что делеция гена индуцибельной изоформы NO-синтазы характеризуется повышением чувствительности мышей к внутриклеточным патогенам, увеличением вероятности возникновения опухолей и снижением резистентности к развитию артериальной гипотензии при сепсисе [13].

До сих пор не опровергнута точка зрения об участии макрофагального NO в качестве ведущего патогенетического звена в снижении тонуса сосудов при септическом шоке. NO, по некоторым данным, может играть определенную роль в патогенезе синдрома приобретенного иммунодефицита. Имеются сведения о том, что нейротоксичность, вызываемая поверхностными белками вируса иммунодефицита человека типа 1 (HIV-1), может опосредоваться NO. Поверхностный белок gp120 этого вируса может, по-видимому, активировать NMDA-рецепторы глутамата, что, как уже упоминалось, генерирует NO и ведет к гибели нейронов. Термостабильные токсины, секретируемые HIV-инфицированными мононуклеарными фагоцитами, также действуют через NMDA-рецепторы.

Установлено, что изоформа iNOS, локализованная в астроцитах и микроглии головного мозга, способна синтезировать во много раз большие количества NO, чем конститутивная форма NOS, локализованная в нейронах центральной и периферической нервной системы. Проведя анализ роли NO макро- и микрофагального происхождения в нитроксидергической системе мозга, следует отметить, что оксид азота обладает нейротоксическими эффектами, так и оказывает цитопротекторное действие. Превалирование цитотоксических эффектов над цитопротекторными зависит от его концентрации в ткани мозга, продукции супероксиданиона и других факторов [2, 8, 14, 24]. В обычных условиях NO микро- и макрофагального происхождения выполняет в организме важные физи-

ологические функции и оказывает на клетки головного мозга выраженное цитопротекторное действие [15].

Цитопротекторное действие NO, по данным различных авторов, опосредовано его способностью:

- выступать в роли эффективного инактиватора активных форм кислорода;
- ингибировать апоптоз, индуцированный действием фактора некроза опухоли;
- подавлять активность протеаз из семейства каспаз, запускающих апоптоз;
- повышать экспрессию защитных белков теплового шока Hsp70;
- стимулировать образование Cu/Zn супероксиддисмутазы;
- повышать экспрессию гемоксигеназы с последующим увеличением образования антиоксиданта биливердина;
- стимулировать синтез глутатиона вследствие повышения транспорта цистеина в клетку и увеличения активности гамма-глутамилцистеин-синтетазы.

Заключение

Таким образом, на основании представленных в обзоре литературных и собственных данных на сегодняшний день сложилось общее представление о НЭСМ и основных физиологических эффектах NO, синтезируемого в ее различных структурных элементах, и, в частности, роли NO нейронального, эндотелиального и макрофагального происхождения в обеспечении интегративных процессов мозговой деятельности. Это осуществляется путем создания оптимальных условий для реализации NO-зависимой нейрональной активности, NO-зависимого моделирования мозговой гемодинамики и обеспечения NO-зависимого макрофагального надзора над генетическим постоянством его клеточных структур.

Представленные сведения о нитроксидагической системе мозга могут стать основой для расшифровки новых закономерностей функционирования мозга и его структур, а также будут применены при раскрытии патофизиологических механизмов повреждения мозга при атеросклерозе, гипертонической болезни и других патологических состояниях и разработке новых методов коррекции выявленных нарушений.

Литература:

1. Брюне Б., Сфидоу К., фон Кнеген А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и апоптотически сигнальные пути// Биохимия - 1998. - Т. 63. - № 7. - С. 966 - 976.
2. Зинчук В. В., Борисюк М. В. Роль оксида азота в процессах перекисного окисления липидов// Здоровье. - 1996. - №11. - С.47 - 50.
3. Максимович Н. Е. Функциональная активность эндотелия сосудов при экспериментальном атеросклерозе// Достижения мед. науки Беларуси. - Мн., 1999. - Вып. IV. - С. 109.
4. Максимович Н. Е., Маслаков Д. А. Результаты использования L-аргинина при экспериментальных нарушениях мозгового крово-

- обращения// Мат. межд. конф. «Роль нейромедиаторов и регуляторных пептидов в процессах жизнедеятельности». - М., 1999. - С. 175-178.
5. Максимович Н. Е., Маслаков Д.А. Аминокислота L-Аргинин и перспективы ее использования в клинике// Здоровье. - 2003. - №5. - С. 35-37.
6. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул// Успехи физиологических наук. - 1996. - Т. 27, - №4. - С. 23 - 26.
7. Уразаев А. Х., Зефилов А. Л. Физиологическая роль оксида азота// Успехи физиологических наук. - 1999. - Т.30, - №1. - С. 54 - 72.
8. Althaus J. S., Oien T. T., Fici G. J. et al. Structure activity relationships of peroxyxynitrite scavengers an approach to nitric oxide neurotoxicity// Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. - 1994.-V. 83, - №3.- P. 243-254.
9. Bredt D. S., Hwang P. M., Snyder S. H. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide// Nature. - 1990. - V. 347. - P. 768 - 770.
10. 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.-P.1315-1341.
11. 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.
12. Granger D. N., Kubes P. Nitric oxide as antiinflammatory agent// Methods in Enzymology. - 1996. - V. 269. - P.434 - 442.
13. Huang Z., Huang P. L., Panahian N., Dalkara T., Fishman M.C., Moskowitz M.A. Effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase// Science.- 1994.- V.265.- P. 1883 - 1885.
14. Ketheleen M. Microglial-produced nitric oxide and reactive nitrogen oxides mediate neuro cell death// Brain Reseach. - 1992. - V. 587.- P.250.
15. 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 transmissioin and damage of tumor cells// Z. Gesamte Inn. Med. - 1991. - V.46, N 12. - P.431-436.
16. Koprowski H., Zheng Y. M., Heherkats E. et al. In vivo expression of inducible nitric oxide synthase in, experimentally induced neurologic diseases// Proc. Nad. Acad. Sci. USA. - 1993.-V. 90. - P.3024 - 3027.
17. Langrehr J. M., Hoffman R. A., Lancaster J. R., Simmons R. L. Nitric oxide – a new endogenous immunomodulator// Transplantation.- 1993.- V. 55, - № 6.-P.1205-1212.
18. Laroux F. S., Pavlick K. P., Hines I.N., Kawachi S. Role of nitric oxide in inflammation// Acta Physiologica Scandinavica.- 2001. - V.173, N 1. - P.113-118.
19. Maksimovich N. E., M. S. Ashraf. L-arginine effect in experimental ischemic stroke// Abstracts of the 7-th Wold Congress for Microcirculation, 19-22 August 2001. - Australia. - P. 3-27.
20. Maksimovich N. E. L-Arginine and life duration of rats with brain ischemia which previously taking on atherogenic diet on hypoxia test/ / Abstract Book of the 6th International Symposium on Global Risk Of Coronary Heart Disease and stroke: Assesment, Prevention, and Treatment, Florence (Italy), June 12-15. - 2002. - P. 61.
21. Mehta J. L., Chen L. Y., Kone B. C., Mehta P., Turner P. Identification of constitutive and inducible forms of nitric oxide synthase in human platelets// J. Lab. Clin. Med.- 1995.- V. 125. - P. 370-377.
22. Moncada S. Nitric oxide gas: mediator, modulator and pathophysiological entity// J. Lab. Clin. Med. - 1992. - V. 120. - P.187-191.
23. Radomski M.W., Zakar T., Salas E. Nitric oxide in platelets// Metods in Enzymology.-1996. - V. 269. - P.88-107.
24. Rubanyi G. M., Ho E. H., Cantor E.H., Lumma W. C. Cytoprotective function of nitric oxide: Inactivation of superoxide radicals produced by human leukocytes// Biochem. Biophys. Res. Commun. - 1991. - V. 181. - P.1392-1397.
25. Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system// Brain Research Bulletin. - 1996. - V. 41 (3) – P.131-141.
26. 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, N 4. - P. 1588-1596.
27. Toda N., Okamura T. Nitroxidergic nerve: regulation of vascular tone and blood flow in the brain// J. Hypertens.-1996. - V.14.- P.423 - 434.
28. Traystman R. J., Moore L. E., Helfaer M. A., Davis S. Nitro-L-Arginine Analogues: Dose- and Time-Related Nitric Oxide Synthase Inhibition in Brain// Stroke.-1995. - V. 26, N 5. - P. 864-869.
29. Vallance P. Use of L-arginine and its analogs to study nitric oxide pathway in humans// Methods in Enzymology. - 1996. - V. 269. - P. 453-459.
30. Yamada K. Role of nitric oxide in learning and memory processes// Nippon-Yakurigaku-Zasshi. - 1998. - V. 111, N 2. - P. 87-96.
31. Yokoi I., Kabuto H., Habu H., Inada K., Toma J., Mori A. Structure activity relationships of arginine analogues on nitric oxide synthase activity in the rat brain// Neuropharmacology. - 1994. - V.33. N 11. - P. 1261-1265.