

УДК 612.13 : 616.12

РОЛЬ МОНООКСИДА АЗОТА В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЕ*

*Р. ГРИГЛЕВСКИЙ*Институт фармакологии Ягеллонского университета
Краков, Польша

Ричард Григлевский - почётный доктор Гродненского государственного медицинского университета, профессор Ягеллонского университета (Краков). С 1979 г. – член Польской Академии наук. В 1981-1984 гг. являлся ректором медицинской Академии им. Коперника в Кракове, в 1991-1993 гг. – руководитель медицинского отделения Польской Академии наук. С 1993 г. по настоящее время – Президент Ягеллонского Центра медицинских научных исследований. Почётный доктор Медицинского колледжа Нью-Йорка, Сент-Джорджи университета (Шегед, Венгрия), Силезской медицинской Академии (Катовиц), Семелвейсовского университета (Будапешт, Венгрия), Почётный член Венгерской Академии наук, кавалер ордена Polonia Restituta. Член редколлегии и редактор многих международных журналов. Автор 365 опубликованных оригинальных исследовательских работ, 51 обзора, 7 учебников и монографий.

В 1772 Джозеф Пристли открыл закись азота N_2O – бесцветный инертный газ. Хэмфри Дэви в 1799 выяснил, что вдыхание N_2O вызывает обезболивающий эффект и эйфорию. Многие годы N_2O продавалась в свиных мочевых пузырях как веселящий газ - предмет бесчисленных шуток во время балов и вечеринок. Позднее, в 1844, Гораций Уэлс предложил использовать N_2O в качестве обезболивающего средства при удалении зубов. Даже в настоящее время N_2O применяется как вспомогательное средство при хирургической анестезии.

Совсем иную природу имеет монооксид азота NO – бесцветный, весьма реактогенный газ, который в воздухе мгновенно окисляется с образованием бурого дыма. NO образуется в реакции $N_2 + O_2 = 2NO$ за счёт энергии вспышек молнии во время грозы, при высоковольтных разрядах в автомобильных двигателях, а также за счёт энергии химических связей в молекулах нитроглицерина, при его встряхивании *in vitro* или медленном восстановлении цистеином *in vivo*. Именно способность органических нитратов и нитритов выделять NO объясняет их фармакологическую эффективность при приступах стенокардии. Изамилнитрит был первым препаратом из этой группы, который Томас Брунтон в 1867 применил для купирования боли

в груди при стенокардии. Нитроглицерин стал следующим лекарством, введенным для этой же цели. По стечению обстоятельств, первооткрыватель динамита (смеси нитроглицерина с адсорбентным порошком) и основатель знаменитой премии Альфред Нобель (1833-1896), к своему величайшему изумлению, также при стенокардии принимал нитроглицерин.

В XX веке в качестве заменителей нитроглицерина в клинике или для экспериментальных фармакологических целей был предложен ряд органических нитратов, в частности – нитропруссид натрия ($NaNP$), а несколько позже – другие вещества: молсидомин (активный метаболит: SIN-1), мезоионные оксатриазолы (МОТА), диазенийдиолаты (NONO-аты), S-нитрозо-N-ацетилпеницилламин (SNAP). В настоящее время выяснено, что фармакологическая активность нитроглицерина и целой группы его аналогов связана с высвобождением NO , который в организме приобретает дополнительный электрон, тем самым, становясь липофильным свободным радикалом $NO\cdot$ с выраженными биологическими эффектами.

Роберт Фурчготт в 1980 открыл, что сосудистый эндотелий вырабатывает весьма лабильный вазодилататор, отличный от открытого 4 годами ранее простациклина (PGI_2). Роберт Фурчготт назвал его EDRF (endothelium-derived relaxing factor) – эндотелиальный релаксирующий фактор. В 1986 EDRF был идентифицирован как NO независимо друг от друга Робертом Фурчготтом и Луисом

* По материалам лекции, прочитанной студентам медико-психологического факультета по курсу нормальной физиологии 24.10.2003 г. Статья представлена в редакцию заведующим кафедрой нормальной физиологии ГГМУ, профессором Зинчуком В.В. и доцентом Балбатуном О.А.

Игнаро. Ферид Мурад установил связь между биологической активностью NO и активацией растворимой гуанилатциклазы (sGC), приводящей к образованию 3',5'-циклического ГМФ (цГМФ). В 1998 Роберт Фурчготт, Луис Игнаро и Ферид Мурад получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за «открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы».

В живых организмах EDRF (NO) синтезируется из L-аргинина под влиянием оксидоредуктазы, получившей название синтаза монооксида азота (NOS). Она существует в виде 3 независимых изоферментов: NOS-1 (нейрональная NOS или nNOS), NOS-2 (индуцибельная NOS или iNOS, главным источником которой являются активированные макрофаги) и NOS-3 (эндотелиальная NOS или eNOS). Далее более подробно рассмотрим NOS-3. Этот изофермент является Ca^{2+} -зависимым и активируется брадикинином через B_2 -кининовые рецепторы, расположенные на мембране эндотелиальных клеток. Существуют и другие физиологические активаторы NOS-3 (например, ацетилхолин), но все они на несколько порядков слабее брадикинина [1]. NOS-3 является гомодимерной оксидоредуктазой, использующей в качестве кофакторов никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ), флавиномононуклеотид (ФМН), флавинадениндинуклеотид (ФАД), кальмодулин, гем и тетрагидробиоптерин (BH4 или ТГБП). Гомодимерная NOS-3 окисляет L-аргинин до цитруллина и NO с отнятием 5 электронов. Этот путь альтернативен окислительному расщеплению L-аргинина аргиназой, приводящему к образованию орнитина и мочевины.

Решающим для физиологической активности NOS-3 является гомодимерная форма фермента. Сосуществование гомодимера NOS-3 с её мономером создаёт весьма опасную ситуацию, когда мономер NOS-3 ведёт себя подобно редуктазе, использующей в качестве субстрата O_2 , и восстанавливает его по одноэлектронному пути до супероксида (O_2^-), в то время как гомодимер NOS-3 параллельно продолжает синтезировать NO. В 1986 было выяснено, что O_2^- инактивирует EDRF [2]. Позже были открыты дальнейшие ступени данной реакции. Соединение двух свободных радикалов NO и O_2^- может приводить к образованию весьма токсичной формы - пероксинитрита

(ONOO⁻). ONOO⁻ разрушает большинство биологических макромолекул, а когда его выработка происходит в эндотелиальных клетках - ингибирует простаглицлинсинтазу (PGI₂-S). Образование O_2^- в сосудах может также происходить с участием НАДФ-оксидазы или ксантинооксидазы. Маркером присутствия ONOO⁻ служит появление нитро- и гидрокситиозинов.

Появление мономера NOS-3 в эндотелии ожидается при низком уровне тетрагидробиоптерина в крови [3], а также при гипергомоцистеинемии - факторе риска атеротромбоза, который сопровождается повреждением эндотелиальной транспортной системы для L-аргинина [4]. Постишемическая реперфузия мозга также создаёт условия для локального взаимодействия между NO и O_2^- . После протонирования ONOO⁻ образуется надзотистая кислота, которая в возбуждённой транс-конфигурации наиболее агрессивна. К сожалению, терапевтические вмешательства по предотвращению повреждающих эффектов ONOO⁻, не всегда эффективны. Во-первых, антиоксиданты (α -токоферол, биофлавоноиды), супероксиддисмутаза (СОД) и её миметики имеют ограниченную ценность, так как скорость реакции между O_2^- и NO[•] выше, чем между O_2^- и СОД. Во-вторых, удаление NO[•] путем ингибирования NOS-3 антимиетаболитами L-аргинина эффективно, но является опасным, так как NO[•] обеспечивает ряд важных биологических эффектов, в частности, необходим для нормальной работы сердечно-сосудистой системы. Поэтому должны существовать другие, более эффективные механизмы, снижающие уровень NO[•] в тканях при повышении концентрации O_2^- [5]. Например, каталитическое разложение ONOO⁻ некоторыми тиолами или метионином является многообещающим, но требующим дальнейших исследований механизмом, как и использование сильно гликозилированных белковых ловушек [5].

В настоящее время наиболее оптимальным и доступным способом фармакологической коррекции дисфункции эндотелия является использование плейотропного эндотелиального эффекта хорошо известных классических сердечно-сосудистых или антидиабетических средств: ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (АСЕ-I), статинов, антагонистов β -адренорецепторов, тиенопиридинов, сульфонилмочевины или тиазолидиндионов. Эти лекарства применяются для лечения больных с

артериальной гипертензией (АСЕ-I и антагонисты β -адренорецепторов), атеротромбозом (статины и тиенопиридины) или диабетом 2-го типа (сульфонилмочевина и тиазолидиндионы).

АСЕ-I (например, периндоприл или ксинаприл) не только снижает артериальное давление, путем уменьшения синтеза ангиотензина II, но также посредством увеличения концентрации брадикинина стимулирует высвобождение NO и PGI₂ в эндотелии [6, 7]. АСЕ-I не ингибирует образование ангиотензин-конвертирующего фермента в почках, а индуцирует синтез de novo почечных ангиотензи-наз - ферментов, отвечающих за расщепление ангиотензина II - тогда как в эндотелиальных клетках АСЕ-I стимулирует В₁ кининовые рецепторы, суммируя их эффект со стимуляцией В₂-рецепторов и тем самым усиливая высвобождение PGI₂ и NO в эндотелии под влиянием брадикинина [8].

Статины (например, аторвастатин или симвастатин) не только понижают уровень липопротеидов низкой плотности в крови, но и активируют высвобождение NO в эндотелии путём снятия с NOS-3 кавеолиновой блокады [9].

Некоторые из β -адреноблокаторов (например, небиволол или карведилол), помимо своего основного фармакологического эффекта, выступают в роли стимуляторов высвобождения NO в эндотелии [10].

Тиенопиридины (например, тиклопидин и клопидогрель) и их аналоги являются не только антиагрегантами, действуя как антагонисты ADP 2PY₁₂ тромбоцитарных рецепторов, но и тромболитиками посредством стимуляции синтеза биологически активных веществ в эндотелии [11, 12].

Наконец, гликлазид, стимулирующий высвобождение инсулина из β -клеток островков Лангерганса также увеличивает высвобождение NO из поврежденного эндотелия [13], тогда как тиазолидиндионы (например, пиоглитазон) не только активируют PPAR- γ (тем самым оказывая противодиабетическое действие), но и ингибируют экспрессию эндотелиальных рецепторов AT₁ для ангиотензина II, защищая стенки сосудов от воздействия супероксидов [14].

Таким образом, среди многообразных эффектов на эндотелий, оказываемых выше перечисленными фармакологическими препаратами, их способность активировать синтез NO и PGI₂, а также защита от ONOO⁻ являются наиболее важными, и данные эффекты можно продуктивно использовать при лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инсульта и диабетических ангиопатий.

Литература

- Gryglewski R.J., Uracz W., Chlopicki S., Marcinkiewicz E. Bradykinin as a major endogenous regulator of endothelial function // *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* – 2002. – Vol. 21, № 3. – P. 279-290.
- Gryglewski R.J., Palmer R.M., Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor // *Nature.* – 1986. – Vol. 320, № 6061. – P. 454-456.
- Loscalzo J. Folate and nitrate-induced endothelial dysfunction: a simple treatment for a complex pathobiology // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104, № 10. – P.1086-1088.
- Caldwell R. Endothelial cell dysfunction in a model of oxidative stress // *Med. Sci. Monit.* – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 585-591.
- Стенуро И.И. Образование редокс-форм оксида азота и S-нитрозотиолов в ультразвуковом поле // *Ультразвук в биологии и медицине.* – Гродно, 2003. – С. 10 – 21.
- Gryglewski R.J., Uracz W., Swies J. et al. Comparison of endothelial pleiotropic actions of angiotensin converting enzyme inhibitors and statins // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 947. – P.229-245.
- Gryglewski R.J., Swies J., Uracz W. et al. Mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitor induced thrombolysis in Wistar rats // *Thromb. Res.* – 2003. – Vol. 110, № 5-6. – P.323-329.
- Tikellis C., Johnston C.I., Forbes J.M. et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy // *Hypertension.* – Vol. 41, № 3. – P.392-397.
- Davis M.E., Harrison D.G. Cracking Down on Caveolin: Role of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Modulating Endothelial Cell Nitric Oxide Production // *Circulation.* – 2001. – Vol.103. – P. 2 - 4.
- Chlopicki S., Lomnicka M., Gryglewski R.J. Obligatory role of lipid mediators in platelet-neutrophil adhesion // *Thromb. Res.* – 2003. – Vol.110, № 5-6. – P.287-292.
- Gryglewski R.J., Korbut R., Swies J. Thrombolytic action of ticlopidine: possible mechanisms // *Eur. J. Pharmacol.* – 1996. Vol. 308, № 1. – P.61-67.
- Gryglewski R.J., Uracz W., Swies J. Unusual effects of aspirin on ticlopidine induced thrombolysis // *Thorax.* – 2000. - Suppl 2. – S 17-19.
- Vallejo S., Angulo J., Peiro C. et al. Highly glycosylated oxyhaemoglobin impairs nitric oxide relaxations in human mesenteric microvessels // *Diabetologia.* – 2000. – Vol.43, № 1. – P. 83-90.
- Diep Q.N., Mabrouk M.E.I., Cohn J.S., et al. Structure, Endothelial Function, Cell Growth, and Inflammation in Blood Vessels of Angiotensin II-Infused Rats: Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-g // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2296 - 2302.