

ЗНАЧЕНИЕ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ

Парахонский А.П.

Кубанский медицинский университет

Краснодар, Россия

E-mail: para.path@mail.ru

Известно, что оксид азота (ОА) является аутокринным и паракринным медиатором, способным влиять на метаболические процессы в клетках. ОА, как мощный эндогенный вазодилататор, принимает участие в регуляции системного и легочного сосудистого сопротивления и коагуляции крови. Он функционирует в центральной и вегетативной нервной системе. По эфферентным нервам этот агент регулирует деятельность органов дыхательной системы, ЖКТ и мочеполовой системы. ОА подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, снижение его активности вызывает вазоконстрикцию и тромбоз. Реакция ОА с кислородом сопровождается образованием стабильных конечных продуктов - нитрита и нитрата, которые являются косвенными маркерами концентрации ОА в организме. В ответ на физическую и химическую стимуляцию в сосудистой эндотелии повышается образование ОА под влиянием ацетилхолина, брадикинина, 5-гидрокситриптамина, адениловых нуклеотидов. Участие синтазы ОА в сосудистой регуляции сопряжено с сосудорасширяющим эффектом. В гладкомышечных клетках увеличивается концентрация цГМФ, что снижает уровень внутриклеточного кальция. Это приводит к расслаблению клетки и вызывает вазодилатацию. Сигнал ОА может имитироваться органическими нитратами, которые используются для лечения стенокардии, инфаркта миокарда и недостаточности сердца. Кроме роли вазодилататора, ОА выполняет функцию нейротрансмиттера и играет важную роль в долговременном потенцировании памяти нейронов, ингибирует адгезию форменных элементов крови к эндотелию, угнетает агрегацию и секрецию тромбоцитов. При гипертонии, страдает функция эндотелия резистивных артерий, снижается регулирующее влияние ОА на сосудистый тонус и адгезию тромбоцитов к эндотелию. Эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) тесно связан с функцией ОА. Известно, что АПФ является ключевым при образовании ангиотензина II (АТ-II). Биосинтез АПФ и уровень АТ-II контролируются глюкокортикоид-рецепторным механизмом. Глюкокортикоиды также ингибируют транскрипцию синтазы ОА. Обнаружена функциональная взаимосвязь АТ-II с расслабляющим сосуды фактором. Показано, что он активирует эндотелиальную синтазу ОА. Ингибиторы АПФ повышают содержание ОА в венечных артериях и аорте. Активированные цитокинами макрофаги продуцируют высокие концентрации ОА, которые проявляют прямое цитотоксическое и иммуногенное действие. Под влиянием ОА происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и развитие воспалительной реакции. При этом ОА соединяется с супероксидом, образует пероксинитрит анион, который индуцирует повреждение ДНК и мутацию, участвует в реализации окислительного стресса (ОС). Патогенетический механизм ОС характеризуется снижением уровня АТФ, повышением содержания гипоксантина, ксантиоксидазы. В условиях гипоксии при восстановлении кровотока происходит приток кислорода и кальция, что увеличивает синтез свободных радикалов. Синтаза ОА в оксидантной среде ускоряет их образование, генерирует перекиси липидов. Эти события запускают дальнейшую экспрессию синтазы ОА, адгезивных молекул и выделение фактора активации тромбоцитов, лейкотриенов, тромбосана А₂ и прочих индукторов воспалительного процесса (ВП). Нейтрофилы активируются, прилипают к эндотелию, генерируют супероксидные анионы и ОА, сопряжено индуцируя некроз тканей. Следовательно, ОА, являясь одним из ключевых звеньев в патофизиологии ОС, играет важную роль в патогенезе многих экстремальных состояний, в том числе и септического шока. Он оказывает защитный антибактериальный эффект, включает устойчивую вазодилатацию, гипотензию. При септическом шоке установлено значительное

повышение сывороточной концентрации нитрита и нитрата, которая положительно коррелировала с содержанием эндотоксина в крови и отрицательно - с гемодинамическими нарушениями. Воспалительная реакция тесно коррелирует с уровнем конечных продуктов ОА, что играет важную роль в высвобождении ИЛ-1, 6, 8 и других индукторов ВП. Определение ОА в крови больных ревматоидным артритом и системной красной волчанкой, характеризующимися выраженной воспалительной реакцией, свидетельствует о значительном повышении его уровня по сравнению с контролем. Уровни ОА, ИЛ-6, ФНО α существенно выше в активной фазе ВП, чем при ремиссии. Повышение уровня ОА может быть одной из причин спонтанного кровотечения при уремии, поскольку он ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, а ингибирование синтазы ОА при хронической почечной недостаточности полностью нормализует параметры свертывающей системы крови. При лечении заболеваний, характеризующихся избытком ОА в крови, в комплексную терапию включаются препараты, ингибирующие активность синтазы ОА. Клиническое применение получили аналоги L-аргинина. Глюкокортикоиды ингибируют транскрипцию синтазы ОА и снижают содержание конечных метаболитов ОА в крови, что, и определяет их высокую терапевтическую активность при состояниях, характеризующихся гиперпродукцией ОА.