

ЕНДОТЕЛІЙ ЯК РЕГУЛЯТОР ІМУННИХ, ЗАПАЛЬНИХ ТА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ, ОПОСЕРЕДКОВАНИХ СИСТЕМОЮ L-АРГІНІН-ОКСИД АЗОТУ

Роль NO в організмі людини пов'язана з вазодилатацією, пригніченням агрегації та адгезії тромбоцитів, а також із цитопротекторною дією. NO розслабляє гладкі м'язи судин, сприяє діастолічному розслабленню міокарда, покращує реологічні властивості крові, запобігає розвитку атеросклеротичних бляшок. Також обговорюється питання щодо важливої ролі порушень синтезу та метаболізму оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції, захисних та пошкоджувальних властивостей NO і його метаболітів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксид азоту, NO-синтази, ендотеліоцит, ендотеліальна дисфункція, запалення, вільні радикали.

Відкриття властивостей оксиду азоту (NO) як поліфункціонального фізіологічного регулятора стало одним із багатьох видатних досягнень кінця ХХ століття. Наукова зацікавленість унікальними і різнополярними властивостями NO була настільки великою, що в 1992 р. NO проголосили Молекулою Року. Часто захисну і токсичну дії NO можна спостерігати одночасно [17].

СИСТЕМА L-АРГІНІН-ОКСИД АЗОТУ ТА ЕНДОТЕЛІЙ. Основною біохімічною ланкою реалізації всіх фізіологічних функцій ендотелію в організмі є система L-аргінін-оксид-азоту [8, 12]. Утворення NO ендотеліальними клітинами – важливий компонент регуляції тонуусу кровоносних і лімфатичних судин. Утворюючись в ендотелії, NO дифундує в гладеньком'язові клітини і викликає дилатацію судин через цГМФ-залежні механізми [14, 19]. Судини малого калібру синтезують NO в більшій кількості, ніж великі, за рахунок чого забезпечуються регуляція периферичного опору й артеріального тиску і розподілення крові у судинах. Базальний рівень продукції NO є вищим в артеріях, ніж у венах [8]. Вплив NO на регуляцію ремоделювання судинної стінки пов'язують з його антимітогенними й антипроліферативними властивостями. Ендотеліальна ізоформа NOS забезпечує контрактильну функцію міо-

карда, збільшуючи релаксацію шлуночків і діастолі, а синтезований кардіоміоцитами NO контролює ізотропну та хронотропну відповіді на адренергічні й холінергічні стимули [9, 11, 12].

Загальновідомо, що основою пошкодження різної етіології є запальний процес [24, 28]. Активованій за цих умов ендотелій виділяє медіатори запалення, що призводить до припливу молекул клітинної адгезії [29]. Багатоетапний етап адгезії є можливим завдяки експресії на ендотеліальних клітинах рецепторів для селективних та інтегринів, які присутні у всіх імунокомпетентних клітинах [16]. Саме ця здатність ендотеліальних клітин під впливом їх активованого рецепторного апарату спричиняє посилення експресії молекул клітинної адгезії і забезпечує процес міграції імунокомпетентних клітин через ендотеліальний бар'єр у тканини, в яких розвивається запальний процес [19, 32]. При надмірно тривалій та інтенсивній активації ендотеліоцити втрачають антиагрегаційні й протизапальні властивості, створюють протромбогенну поверхню і сприяють прогресуванню запалення, що в подальшому призводить до розвитку дистрофічних і некротичних змін [26]. Дефіцит ендотеліальної NOS за умов запального процесу пригнічує здатність протизапальних медіаторів послаблювати експресію прозапальних генів, що

© О. В. Садляк, 2013.

унеможлиблює протистояння розвитку запалення [25]. Хронічне пригнічення синтезу NO (в експерименті) провокує ранні прояви запальних змін у судинній стінці з різним ступенем пошкодження [5, 15]. Основним фактором впливу на eNOS при запаленні є розвиток оксидативного стресу [23, 32]. Збільшення за цих умов продукції вільних радикалів призводить до зниження синтезу NO і формування ендотеліальної дисфункції [7, 15]. Вільні радикали, особливо пероксиди, збільшуючи вміст внутрішньоклітинного кальцію, тим самим активують NOS, що викликає синтез високого рівня NO і, як наслідок, утворення ONOO⁻ та здатність індукувати апоптоз. Високі концентрації ONOO⁻, активуючи окиснення ліпопротеїнів низької щільності, тим самим запускають ще один механізм пошкодження ендотелію [6, 27].

Стосовно індукційної ізоформи NOS, то наявність її в клітинах ендотелію є непостійною і лише за умов патології її синтез значно зростає [1, 4, 10]. Так, гіпоксія стимулює синтез iNOS у гладеньком'язових клітинах дрібних судин, де в нормі вона не визначається, тому як гостра, так і хронічна форми гіпоксії пригнічують синтез NO в ендотелії, сприяючи низці судинних порушень [33]. Такі ж явища спостерігають і в патогенезі ранніх проявів артеріальної гіпертонії, легеневої гіпертензії, атеросклерозу, цукрового діабету, серцевої недостатності й дилатаційної кардіоміопатії [2, 7, 12, 13].

У процесі біотрансформації продуктів метаболізму NO (нітритів, нітратів, нітрозотіолів та ін.) посилено синтезується оксид азоту, тому суттєві зміни їх концентрації свідчать про значні порушення мікроциркуляції в ділянці патологічного процесу [31]. Встановлено, що з віком значно зменшується вміст нітриту-аніона, очевидно, це пов'язано зі зниженням активності eNOS, а от активність iNOS зростає, що може бути результатом надлишкового продукування та накопичення у тканинах пероксинітриту в процесі старіння [20]. Також у судинній стінці з віком спостерігають зниження як окисного (NO-синтази), так і неокисного (аргінази) шляхів перетворення аргініну, підвищується активність аргінази та сечовини [3, 4]. Причинами цих змін можуть бути вікові порушення і в самих ендотеліоцитах, зменшення експресії генів, накопичення кальцію, оксидативний стрес, перебудова ліпідного складу мембран. Такі порушення вважають первинним чинником вікозалежної патології серцево-судинної системи [3, 9, 12, 20, 30].

РОЛЬ NO ПРИ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ТА ГІПОКСИЧНИХ ПРОЦЕСАХ У КЛІТИНІ. Активні форми кисню, в тому числі й вільні радикали, відіграють важливу роль у багатьох фізіологічних реакціях, які відбуваються в клітині, – від регуляції тиску крові, за який несе відповідальність оксид азоту [1, 18], до участі в лізисі мікроорганізмів фагоцитуючими клітинами (супероксид, гіпохлорид, синглетний кисень) [10]. Пошкоджувальний ефект активних форм кисню може бути реалізований безпосередньо ними або ж проміжними чи кінцевими продуктами радикальних реакцій, ініційованих вільними радикалами. Продукти пероксидного окиснення ліпідів здатні викликати порушення синтезу білків, зміни судинної проникності й характеру запальної реакції [16, 31].

Дефіцит кисню за цих умов підштовхує клітину до переходу на інший тип дихання, який пов'язаний із гемовмісними білками – гемоглобіном, міоглобіном, цитохромоксидазою та є промотором гіперпродукування стабільних метаболітів NO, шляхом надмірної експресії iNOS [6, 19]. Гемовмісні білки, які, взаємодіючи з киснем, відповідно, першими починають реагувати на його відсутність, відіграють роль так званих тригерів, що переводять клітини на нітритредуктазне (нітратно-нітритне) дихання. Літературні дані [21] вказують на те, що нітритредуктазна компонента набагато потужніша, ніж NO-синтазна. Є підстави вважати, що активація цього типу дихання за умов ішемії/гіпоксії може бути додатковим фактором і однією з основних складових ішемічного пошкодження кардіоміоцитів у період реоксигенації. Проте, враховуючи той факт, що фізіологічні та патологічні ефекти оксиду азоту здатні реалізуватися одночасно, має місце гіпотеза, яка розглядає даний тип дихання як компенсаторний механізм цитозахисту від гіпоксії [22]. Саме за цих умов клітини міокарда включають свою “генетичну пам'ять” про нітратно-нітритний тип дихання як попередника кисневого дихання. Тому гіперпродукування нітритів і нітратів при дефіциті кисню за всяку ціну (навіть за рахунок втрати частини клітин для спасіння цілого органа) стає життєво необхідним завданням [22, 25, 31]. Розуміння ролі нітритредуктазної системи в організмі ссавців і механізму циклічного перетворення нітратів, нітритів і NO може пояснити не тільки фізіологічну роль індукційної NO-синтази в міокарді, але і високу ефективність нітрогліцерину, а також інших нітропохідних при серцево-судинній патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Братусь В. В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма / В. В. Братусь // Укр. ревматол. журн. – 2003. – **4**, 314. – С. 3–11.
2. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 5–10.
3. Вміст L-аргініну і амінокислот, що утворюються за його метаболізму по окисному і неокисному шляхах у крові пацієнтів з еректильною дисфункцією / І. І. Горпинченко, Н. М. Гула, Я. О. Мірошніков [та ін.] // Урологія. – 2002. – № 3. – С. 85–90.
4. Граник В. А. Метаболизм L-аргинина (обзор) / В. А. Граник // Химико-фарм. журн. – 2003. – **37**, № 3. – С. 3–20.
5. Дубинина В. Г. Оксид азота и дисрегуляционная патология организма человека / В. Г. Дубинина // Буковин. мед. вісник. – 2005. – **9**, № 4. – С. 23–26.
6. Зенков Н. К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Менщикова. – М. : МАИК "Наука/Интерпериодика", 2001. – 343 с.
7. Зенков Н. К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н. К. Зенков, Е. Б. Менщикова, В. П. Реутов // Вестн. Рос. АМН. – 2000. – № 4. – С. 30–34.
8. Корж А. Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А. Н. Корж // Междунар. мед. журн. – 2003. – № 1. – С. 130–134.
9. Кульчицкий О. К. Система оксиду азоту та вік / О. К. Кульчицкий // Буковин. мед. вісник. – 2005. – **9**, № 2. – С. 143–144.
10. Маеда Х. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке / Х. Маеда, Т. Акайке // Биохимия. – 1998. – **63**, № 7. – С. 1007–1019.
11. Манухина Е. Б. Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога / Е. Б. Манухина, Н. Ю. Малишев // Рос. кардиол. журн. – 2000. – № 5. – С. 55–63.
12. Марков Х. М. О регуляции деятельности сердца системой L-аргинин-оксид азота / Х. М. Марков, С. А. Надирашвили // Пат. физиол. и эксперим. терапия. – 2003. – № 4. – С. 9–13.
13. Менщикова Е. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающихся при различных функциональных состояниях / Е. Менщикова, Н. Зенков, В. Реутов // Биохимия. – 2000. – **65**, № 4. – С. 485–503.
14. Покровский В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Тер. архив. – 2005. – № 1. – С. 82–87.
15. Порушення ендотеліязалежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В. Ф. Сагач, О. В. Базілюк, А. В. Коцюрuba, О. М. Буханевич // Фізіол. журн. – 2000. – **46**, № 3. – С. 3–12.
16. Роль оксида азота в механізмах запалення (обзор) / А. И. Гоженко, В. П. Бабий, С. Г. Котюжинская, И. В. Николаевская // Теоретична і експериментальна медицина. – 2001. – № 3. – С. 13–17.
17. Соловьев А. И. Метаморфозы в "семействе" оксида азота. От зарождения жизни на земле до апоптоза и регуляции клеточных функций и коммуникаций / А. И. Соловьев // Лікування та діагностика. – 2003. – № 3. – С. 8–14.
18. Сосунов А. А. Оксид азота как межклеточный посредник / А. А. Сосунов // Сорос. образ. журн. – 2000. – **6**, № 12. – С. 27–34.
19. Талаева Т. В. Механизмы взаимодействия клеток крови и сосудистой стенки в реализации воспалительного и иммунного ответов / Т. В. Талаева // Укр. ревматол. журн. – 2001. – № 3–4 (5–6). – С. 45–52.
20. Ткаченко М. М. Вікові зміни NO-залежного механізму регуляції судинної реактивності / М. М. Ткаченко, В. Ф. Сагач // Клін. та експерим. патологія. – 2004. – **3**, № 2. – С. 74–75.
21. Турпаев К. Т. Активные формы кислорода и регуляция экспрессии генов / К. Т. Турпаев // Биохимия. – 2002. – **67**, № 3. – С. 35–39.
22. Цикл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде / В. П. Реутов, А. И. Гоженко, В. Е. Охотина [и др.]. – Одесса, 2007. – 37 с.
23. Ahsa H. Oxygen free radicals and systemic autoimmunity / H. Ahsa, A. AH, R. Ali // Clin. Exp. Immunol. – 2003. – **131**, № 3. – P. 398–404.
24. Cell-cell interactions:leukocyte-endothelial interactions / T. M. McIntyre, S. M. Prescott, A. S. Weyrich, G. A. Zimmerman // Cur. Opinion in Hemat. – 2003. – **10** – P. 150–158.
25. Endothelial cell activation by endotoxin involves superoxide/NO-mediated nitration of prostacyclin synthase and thromboxane receptor stimulation / M. Bachschmid, S. Thureau, M. H. Zou, V. Ullrich // FASEB J. – 2003. – **17**. – P. 914–916.
26. Endothelial nitric oxide synthase activation is critical for vascular leakage during acute inflammation in vivo / M. Bucci, F. Roviezzo, I. Posadas [et al.] // PNAS. – 2005. – **102**. – P. 904–908.
27. Forstermann U. Endotelial NO synthase as a source of NO and superoxide / U. Forstermann // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2006. – **62** (Suppl 13). – P. 5–12.
28. Jancar S. Immune complex-mediated tissue injuri: a multistep paradigm / S. Jancar, S. Crespo // Trends. Immunol. – 2005. – **26**, № 1. – P. 48–55.
29. Kawana S. The membrane attack complex of complement alters the membrane integrity of cultured endothelial cells:a possible patophysiology for immune complex vasculitis / S. Kawana // Acta Dermatovenerologica. – 1996. – **76**, № 1. – P. 13–21.
30. L-arginine chlorination products inhibit endothelial nitric oxide production / C. Zhang, C. Reiters, J. P. Eiserich [et al.] // J. of Biol. Chem. – 2001. – **276**, № 29. – P. 27159–27165.
31. Li H. Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease / H. Li, U. Forstermann // J. Pathol. – 2000. – **90**. – P. 244–245.
32. Roebuck K. Oxidant stress regulation of IL-8 and ICAM-1 gene expression: differential activation

and binding of transcription factors AP-1 and NF- κ B / K. Roebuck // Int. J. Med. – 1999. – 4. – P. 223–230.

33. Tesfamariam B. Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders. / B. Tesfamariam, A. F. DeFelice // Vascular Pharmacology. – 2007. – № 46. – P. 229–237.

О. В. Садляк

ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

ЭНДОТЕЛИЙ КАК РЕГУЛЯТОР ИММУННЫХ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ, ОПОСРЕДОВАННЫХ СИСТЕМОЙ L-АРГИНИН–ОКСИД АЗОТА

Резюме

Роль NO в человеческом организме связана с вазодилатацией, угнетением агрегации и адгезии тромбоцитов, а также с цитопротекторным действием. NO расслабляет гладкие мышцы сосудов, способствует диастолическому расслаблению миокарда, улучшает реологические свойства крови, предупреждает развитие атеросклеротических бляшек. Также обсуждается вопрос, касающийся важной роли нарушений синтеза и метаболизма оксида азота в развитии эндотелиальной дисфункции, защитных и повреждающих свойств NO и его метаболитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксид азота, NO-синтазы, эндотелиоцит, эндотелиальная дисфункция, воспаление, свободные радикалы.

O. V. Sadlyak

DANILO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ENDOTHELIUM AS REGULATOR IMMUNE, INFLAMMATORY AND FREE RADICALS PROCESSES MEDIATED L-ARGININI SYSTEM–NITRIC OXIDE

Summary

NO role is connected with vasodilatation, inhibition of platelet aggregation and adhesion, cytoprotective effect in human body. NO facilitates relaxation of vascular smooth muscles, promotes diastolic myocardial relaxation improves blood rheological properties, prevents development of atherosclerotic plaques. The possible role of malfunction of nitric oxide synthesis and metabolism in the development of endothelial dysfunction as well as the defence and deleterious properties of NO and it's metabolites are considered.

KEY WORDS: nitric oxide, nitric oxide synthase, endotelicyte, endothelial dysfunction, inflammation, free radicals.

Отримано 04.10.13

Адреса для листування: О. В. Садляк, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна.