

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ (часть II)

**Светлана Дмитриевна Маянская, Анна Александровна Попова,
Наиля Назибовна Маянская, Екатерина Николаевна Березикова,
Людмила Даутовна Хидирова**

ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрава»

Реферат. Представлен литературный обзор, посвященный современной эндотелиологии. Описаны роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса; механизмы формирования дисфункции эндотелия; NO-зависимые механизмы гипертонии; значение свободно-радикального окисления и антиоксидантной системы защиты в становлении эндотелиальной дисфункции и развитии артериальной гипертонии.

Ключевые слова: обзор, артериальная гипертония, дисфункция эндотелия, оксид азота, системы прооксидантной и антиоксидантной активности, ренин-ангиотензиновая система.

ARTERIAL HYPERTENSION AND ENDOTHELIUM DYSFUNCTION (part II)

**S.D. Mayanskaya, A.A. Popova, N.N. Mayanskaya, E.N. Berezikova,
L.D. Khidirova**

Novosibirsk State Medical University

Kazan State Medical Academy

Abstract. It is presented the literature review about modern endotheliology. The role of endothelium in regulation of vascular tonus; the mechanism of endothelium dysfunction formation; NO-dependent mechanisms of hypertension; the meaning of free-radical oxidation and antioxydant protection system in development of endothelial dysfunction and arterial hypertension are described.

Key words: review, arterial hypertension, endothelial dysfunction, nitric oxide, system of pro- and antioxydant activity, renin-angiotensin system.

Несмотря на активное изучение сосудистого эндотелия и нарушения его функции, природа первичного фактора, способствующего возникновению эндотелиальной дисфункции (ЭД), и сегодня до конца не ясна.

Вместе с тем накопленные к настоящему времени сведения несколько расширили представления о природе дисфункции эндотелия и о его патогенезе.

В настоящий момент современная эндотелиология отводит ведущее место в патогенезе ЭД оксиду азота. Точнее, нарушению той функции, которую NO выполняет в здоровом эндотелии [24].

NO синтезируется в присутствии ряда кофакторов и кислорода. Конечными продуктами этой реакции являются одна молекула L-цитруллина и один радикал NO. Синтезированный в эндотелии NO диффундирует в соседние гладкомышечные клетки и стимулирует там растворимую гаунилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке цГМФ и активации цГМФ-зависимых G-киназ. Концентрация кальция в гладкомышечных клетках снижается, в результате чего происходят расслабление сосудистой гладкой мышцы и вазодилатация [16]. NO — это лабильная, короткоживущая молекула с временем жизни в несколько секунд. Однако эта молекула может стабилизироваться, что позволяет ей выполнять не только аутокринные, но и паракринные функции. Стабилизация NO происходит посредством включения его в

динитрозильные комплексы железа (ДНЖК) с тиоловыми лигандами или в S-нитрозотиолы, которые в дальнейшем могут постепенно высвобождать NO. Такие NO-содержащие комплексы образуют в тканях физиологически активные депо NO. Депонирование NO в стенке сосудов начинается при любом повышении уровня NO в организме независимо от вызвавшей его причины [7, 8].

В настоящее время применяется только непрямой способ оценки продукции NO в организме. В биологических системах NO представляет собой очень нестабильное соединение. В клеточных культурах NO быстро превращается в ион нитрита (NO_2^-), но в присутствии гемового Fe^{2+} и некоторых других переходных металлов NO_2^- превращается в более стабильный ион нитрата (NO_3^-). В условиях организма в качестве метаболитов NO преобладают нитраты.

NO-зависимые механизмы гипертонии. Впервые нарушение эндотелийзависимого (NO-зависимого) расслабления сосудов при гипертонии продемонстрировали М. Konishi и С. Su в 1983 г. [36]. Позже уменьшение эндотелийзависимого расслабления было обнаружено в сосудах животных при разных моделях гипертонии и у людей, страдающих эссенциальной, реноваскулярной и другими формами гипертонии [39]. Такое нарушение вносит вклад в увеличение тонуса сосудов, а в итоге — в поддержание повышенного АД. Угнетение эндотелийзависимого расслабления сосудов в значительной

степени связано с абсолютным или относительным дефицитом эндотелиального NO, который проявляется снижением концентрации нитритов и нитратов в плазме крови и в моче [5, 11, 43]. Дефицит NO при гипертензии может быть обусловлен снижением активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [19], разрушением или захватом NO свободными радикалами [30] и/или ослаблением действия NO на гладкую мышцу [52]. Стимулирование эндогенного синтеза NO при гипертензии в значительной степени нормализует эндотелийзависимое расслабление и снижает АД [5, 11].

Не смотря на то что главной причиной ЭД считается снижение продукции эндотелиального NO, ослабление эндотелийзависимой вазодилатации может иметь и другие объяснения. Так, показано, что ловушки супероксиданиона частично нормализуют эндотелийзависимое расслабление [14]. Поскольку супероксиданион инактивирует NO, можно полагать, что ослабление NO-зависимых сосудистых реакций связано, кроме прочих факторов, с усиленным окислением NO во время его синтеза или перемещения к гладкой мышце. NO в более высоких концентрациях, какие создаются при введении экзогенных нитровазодилаторов, высвобождаящих NO, захватывает супероксиданион и тем самым преодолевает его ингибирующее действие [44]. Другой причиной сниженного ответа сосуда на эндогенный NO может быть избыточный синтез эндотелийзависимых вазоконстрикторов. Наконец, реакция гладкой мышцы на эндотелийзависимые вазодилаторы или вазоконстрикторы может измениться на уровне гуанилатциклазы, цГМФ-зависимых протеинкиназ, ионных каналов или рецепторов [20, 25].

ЭД при АГ не всегда сопровождается снижением синтеза NO. Так, в работах на экспериментальной модели спонтанной АГ у крыс, которая наиболее близка к эссенциальной АГ человека, было выявлено повышение продукции NO. Однако уровень этого повышения был недостаточным для адекватной вазодилатации, что может быть объяснено усиленной инактивацией NO на фоне повышенного освобождения вазоконстрикторных стимулов, либо процессами ремоделирования интимы сосудов, приводящих к нарушению рецепторной чувствительности к действию NO [2]. В то же время на модели АГ у сочувствительных крыс, получающих высокосолевого корм, не выявлено повышение вазоконстрикторных простаноидов, что может свидетельствовать об уменьшении продукции NO [2], а также снижении активности eNOS. При этом реакция на эндотелийзависимый вазодилатор нитропруссид натрия сохранена, а продукция вазоконстрикторных простаноидов не увеличена [32].

При изучении роли NO в регуляции системного АД было показано, что внутривенное введение ацетилхолина вызывает снижение АД и увеличение экскреции цГМФ с мочой [54]. Между этими параметрами наблюдалась корреляция. Введение блокатора NO-синтазы (NOS) N^ω-нитро-L-аргинина (L-NNA) предупреждало эти изменения. Влияние блокады синтеза NO на АД хорошо изучено. Хроническое ингибирование NO-синтазы конкурентными блокаторами NOS-замещенными аналогами L-аргинина L-NAME или L-NNA у крыс приводят к зависимому от времени и дозы повышению АД и достаточно быстро вызывают развитие атеросклеротических поражений сосудов [27, 62]. На той же модели NO-дефицитной гипертензии было показано, что введение L-NAME животным в течение более чем 8 нед приводит к развитию у них нефроангиосклероза и

повышению активности ренина плазмы. Это еще больше усиливает гипертензию. При ингибировании синтеза NO в течение 16 нед практически все животные погибают. У мышей NO-дефицитная гипертензия протекает менее тяжело. Нормализация АД у них способствует активация компенсаторных механизмов, таких как индукция циклооксигеназы-2 [18].

Почки очень чувствительны к ингибированию синтеза NO. Очень низкие дозы ингибиторов NOS, которые сами по себе не влияют на АД, снижают диурез, натрийурез и почечный кровоток и в итоге вызывают системную гипертензию [26]. Роль NO в почках особенно велика при нарушениях водно-солевого обмена и увеличении объема внеклеточной жидкости [35]. Развитие почечной недостаточности сопровождается накоплением эндогенного ингибитора синтеза NO-асимметричного диметиларгинина, что также способствует развитию дефицита NO [42].

Однако не стоит забывать еще об одной системе, участвующей в формировании АГ и, возможно, ЭД. Это ренин-ангиотензиновая система (РАС). Установлено, что РАС занимает ключевую роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек. Активация этой системы приводит к повышению АД за счет возрастания объема циркулирующей крови (ОЦК) и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов. До недавнего времени РАС рассматривали как классическую гормональную систему. За последние годы получены научные доказательства параллельного функционирования гуморальной (эндокринной) и тканевой (аутокринно-паракринной) РАС. Плазменная, общая для организма РАС играет роль «скорой» помощи, например, при кровотечении, падении АД, острым инфаркте миокарда и других острых ситуациях. Локальная РАС, функционирующая в органах-мишенях, прежде всего в сердце, почках, мозге, сосудах, периферической мускулатуре, под воздействием основного эффектора РАС-ангиотензина II на ангиотензиновые рецепторы первого типа, стимулирует пролиферацию клеток и процессы, получившие название ремоделирования органов и тканей. При этом гипертрофия и пролиферация гладкомышечных клеток периферических сосудов сопровождается развитием АГ [4, 7].

Основными компонентами РАС являются ферменты: ренин и ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), ангиотензиноген и гормоны ангиотензин I, II, а также специфические рецепторы для ангиотензиновых пептидов. Отдельные компоненты гуморальной РАС продуцируются в различных органах. Так, ренин секретируется в почках, ангиотензиноген — в печени, АПФ — в легких. Под действием ренина из вырабатываемого в печени ангиотензиногена образуется гормон ангиотензин I, переходящий под влиянием находящегося в легких, почках и плазме АПФ в ангиотензин II. Последний вызывает системный и локально-почечный спазм артериол с повышением общего периферического сопротивления (ОПС) и сопротивления внутрипочечных сосудов, а также вызывает усиление реабсорбции натрия, действуя непосредственно на почечные каналы и усиливая секрецию альдостерона [3, 4].

Ренин является однопептидной аспартиловой протеазой с молекулярной массой около 40 килodalтон (кД), которая образуется в почках из проренина и действует только на один субстрат — ангиотензиноген. Основное место синтеза ренина — юктагломерулярный аппарат (ЮГА) почек, включающий ренин-продуцирующий сег-

мент афферентной (приносящей) артериолы почечного клубочка и плотное пятно [12, 48]. В последние годы было показано, что синтез ренина осуществляется и в некоторых других органах (мозг, гипофиз, гладкомышечные клетки сосудов, надпочечники и др.). Регуляция секреции ренина включает в себя как внутрипочечные, так и внепочечные механизмы. К настоящему времени наиболее полно изучены внепочечные механизмы регуляции секреции ренина, среди которых существенную роль играет симпатическая нервная система [38], влияние простагландинов [6, 57]. Что же касается внутрипочечной регуляции секреции ренина, то в настоящее время можно считать доказанным барорецепторный механизм и механизм, связанный с темным пятном [1]. Из локальных факторов, регулирующих синтез и освобождение ренина, кроме стимулирующей способности простагландинов, не исключается аналогичное действие оксида азота [57].

В клетках ЮГА почек синтез ренина начинается с образования препроренина, который после отщепления 23-аминокислотного фрагмента превращается в проренин. После отщепления другого 43-аминокислотного фрагмента проренин превращается в ренин, который вместе с проренином хранится в секреторных гранулах клеток ЮГА. Превращение проренина в ренин в секреторных гранулах катализируется тиловой протеазой с молекулярной массой около 25 кД, которая по физико-химическим свойствам напоминает катепсин В [12, 22, 28, 50].

АПФ относится к группе металлопротеинов, так как содержит цинк, определяющий биологическую активность фермента, существует в виде двух форм: высоко- и низкомолекулярной, играет важнейшую роль в функционировании гуморального звена РАС. Он в значительной степени контролирует функциональное состояние сосудов, воздействуя на их тонус через генерацию октапептида (ангиотензин II, сосудосуживающее звено) и разрушая активные компоненты калликреин-кининовой системы (сосудорасширяющее звено) [3].

Ангиотензин II — физиологически активный пептид с множеством важнейших функций, главными из которых являются регуляция внутрипочечной гемодинамики и водно-электролитного баланса [31], является в то же время причиной ряда сердечно-сосудистых патологических нарушений. Эксперименты на сосудистых клетках показывают, что ангиотензин II является стимулятором образования свободных радикалов, в частности, супероксидных анионов, которые инактивируют оксид азота и промотируют образование пероксинитрита. Обоснована гипотеза, что ангиотензин II снижает эффективность NO — опосредуемой сосудистой дилатации [59]. Выявляемая ЭД, в которой ведущее место принадлежит образуемому пероксинитриду, поддерживается другими патогенетическими эффектами ангиотензина II.

Дисфункция эндотелия, свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система защиты

В последние годы большое внимание исследователей привлекают проблемы оксидативного стресса. Под этим состоянием понимают сдвиги тканевого баланса антиоксидантов и прооксидантов в сторону последних. Следствием этого являются срыв функционирования защитных систем и развитие окислительного повреждения тканей. Ключевую роль в развитии окислительного повреждения играют активные формы кислорода, орга-

нические радикалы и перекиси. Оксидативный стресс может быть определен как механизм общий для разнообразных повреждений, при котором ненасыщенные липиды преобразуются в цитотоксические продукты окисления липидов, реактивные метаболиты кислорода, высвобождаемые лейкоцитами, мигрирующими в сосудистую сеть в ответ на инфекцию и аутоиммунное повреждение.

Оксидативный стресс лежит в основе патологических процессов, сопровождающихся дисфункцией эндотелия и ремоделированием сосудов, характерных для АГ. Связь между гипертензией и оксидативным стрессом была продемонстрирована более 15 лет назад, когда было показано, что острое повышение АД, вызванное внутривенным введением вазоконстрикторных препаратов, сопровождается генерацией в мозге свободных радикалов [60]. Дальнейшие исследования показали, что усиленное образование свободных радикалов в сосудах характерно для самых разных моделей экспериментальной гипертензии [34, 58].

Кислородные радикалы действуют как внутриклеточные медиаторы передачи сигнала. В сердечно-сосудистой системе они могут модулировать тонус и структуру сосудов. Так, например, O_2^- и H_2O_2 вызывают сокращения сосудов [21] и рост сосудистых гладкомышечных клеток, что ведет к гипертрофии и ремоделированию стенки сосудов, утолщению их медиального слоя, нарушению состава клеточного матрикса и структуры артериальной стенки в целом [10, 47, 61].

Источником образования O_2^- в сосудистой стенке могут быть: 1) ферменты дыхательной цепи митохондрий, в частности НАД-дегидрогеназа и комплекс убихинон Q/цитохром b; 2) мелкие молекулы, существующие как нормальные составляющие клетки, например, флавины, тиолы и катехоламины; 3) побочные продукты метаболизма арахидоновых кислот, в том числе продукты циклооксигеназы, липоксигеназы и цитохром-Р 450-монооксигеназы; 4) ксантиноксидаза, которая окисляет ксантин с образованием O_2^- , H_2O_2 и мочевой кислоты; 5) НАДН / НАДФН-оксидаза [13, 45]. Главным из этих источников в сосудистой клетке, по-видимому, является немитохондриальная мембраносвязанная НАД/НАДФН-оксидаза — фермент, переносящий электроны с НАД или НАДФН на молекулярный кислород [29]. Супероксиданион образуется в эндотелии, гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, лейкоцитах [55]. Главным механизмом образования H_2O_2 в ткани сосуда является реакция дисмутации O_2^- , которая может быть спонтанной или катализироваться супероксиддисмутазой (СОД). При низких концентрациях O_2^- и высоких концентрациях СОД, что характерно для нормальных условий организма, обычно преобладает каталитическая дисмутация [41, 49].

Активность и экспрессия ферментов, регулирующих продукцию свободных радикалов, управляется цитокинами, факторами роста и вазоактивными веществами, из которых наибольшее значение имеет ангиотензин II, играющий важную роль в патогенезе АГ. Ангиотензин II способствует активации НАД/НАДФН-оксидазы и продукции O_2^- и H_2O_2 , а также индуцирует рост ГМК сосудов через редокс-чувствительные пути [41, 49, 56]. Кроме того, систему НАД/НАДФН-оксидазы может регулировать тромбоцитарный фактор роста и провоспалительный цитокин — фактор некроза опухолей (ФНО) [23, 53].

Появляясь, свободные радикалы запускают ряд химических реакций, имеющих цепной механизм и приводящих в большинстве случаев к повреждению и разру-

шению клеточных структур. Так, кислородные радикалы могут повреждать клеточный цитоскелет, вызывая выраженные морфологические и структурные изменения; полимеризовать гиалуроновую кислоту и модулировать активность металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9, что приводит к разрушению протеогликанов и коллагена [46], а в итоге к нарушению состава внеклеточного матрикса и структуры артериальной стенки. Наибольшей чувствительностью к действию свободных радикалов обладают липиды, а именно: полиненасыщенные жирные кислоты. При их окислении на первых стадиях процесса основным продуктом будут гидроперекиси. А затем наряду с гидроперекисями при окислении жирных кислот образуются и другие соединения: спирты, кетоны, альдегиды, диальдегиды, эпоксиды, полимеры и т. д. Образование этих соединений имеет большое значение для изменения или нарушения функционирования биологической системы. Одним из таких важных продуктов является малоновый диальдегид (МДА). Этот продукт представляет особый интерес, потому что определение МДА по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) до сих пор остается одним из методов изучения перекисного окисления липидов (ПОЛ) в биологических системах [37], хотя МДА не первичный продукт окисления липидов, а образуется в результате дальнейшего превращения гидроперекисей, а также на стадиях окисления линолеата и арахидоната. Его образование приводит к изменению или нарушению функционирования биологической системы, так как продукты ПОЛ, обладая высокой токсичностью, вызывают полимеризацию белков, разрушение сульфгидрильных групп ферментов и изменение проницаемости липидного слоя в биологических мембранах, приводят в первую очередь к поражению функций и к разрушению тех самых структур, в которых идет этот процесс, т. е. мембран клеток [37].

Увеличение продукции O_2^- при гипертензии нарушает эндотелийзависимое расслабление сосудов и усиливает сократительные реакции гладкой мышцы [41]. Эти эффекты могут быть опосредованы повышением содержания концентрации Ca^{2+} или снижением уровня либо доступности NO. Помимо этого, кислородные радикалы увеличивают проницаемость эндотелия с экстравазацией белков плазмы и других макромолекул и одновременным привлечением провоспалительных белков и клеток, что усугубляет повреждение сосудов [15].

Антиоксидантная система защиты. Интенсивность образования свободных радикалов кислорода в организме находится под постоянным контролем сложной системы регуляции, механизмы которой определяются взаимодействием про- и антиоксидантных агентов. Ведущая роль кислородных радикалов в повреждении сосудов и нарушении их функции при АГ позволяет предположить, что вещества, ограничивающие оксидативный стресс, т. е. антиоксиданты, должны оказывать благоприятное действие и препятствовать формированию дисфункции эндотелия.

Эндогенные антиоксиданты делятся на 3 большие группы. Первую группу составляют антиоксидантные ферменты, которые являются главным средством собственной антиоксидантной защиты организма. В их число входят СОД, каталаза и глутатионпероксидаза. Антиоксиданты второй группы — неферментные белковые антиоксиданты — обнаруживаются главным образом в плазме и представлены такими белками, как трансферрин, альбумин и церулоплазмин, которые об-

ладают также ферментативной активностью (ферроксидоза). Наконец, антиоксиданты третьей группы имеются в основном в плазме, вне- и внутриклеточной жидкости, липопroteидах и клеточных мембранах. Эту группу можно разделить на водорастворимые и жирорастворимые антиоксиданты. Наиболее распространенными примерами водорастворимых антиоксидантов являются аскорбиновая кислота, мочевая кислота, билирубин. Жирорастворимые антиоксиданты связаны главным образом с клеточной мембраной и липопroteинами и включают α -токоферол, β -каротин и убихинол-10. К антиоксидантам относятся также низкомолекулярные вещества, присутствующие в плазме и внеклеточной жидкости, такие как фенольные эстрогены, тироксин и катехоламины. Антиоксидантные свойства может проявлять также NO [33].

В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что у больных с эссенциальной гипертензией присутствие антиоксидантов способствует снижению АД и улучшению антиоксидантного статуса пациентов [51]. Однако остается неясным, могут ли антиоксиданты вызывать регресс ремоделирования сосудов и обратимо ли повреждение сосудов при гипертензии у человека, хотя экспериментальные и предварительные клинические данные в этом отношении обнадеживают. Так, была показана прямая корреляция между степенью улучшения эндотелийзависимого расслабления эпикардиальных коронарных сосудов у больных со степенью защиты липопroteидов низкой плотности от окисления [40]. Ингибирование оксипуринолом ксантиноксидазы, которая является мощным генератором O_2^- , улучшает эндотелийзависимое расслабление сосудов предплечья у больных [17].

В настоящее время участие нарушений генерации NO и кислородных свободных радикалов в развитии дисфункции эндотелия и АГ может считаться доказанным. Только механизм дисфункции эндотелия у разных больных может различаться и зависит от происхождения гипертензии. При этом остается неясным, как рано появляется ЭД, и существуют ли ее ранние признаки при АГ.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о сложном патогенезе ДЭ при АГ. В ее развитии наиболее вероятно принимают участие возраст, курение, ЛНП, дефицит L-аргинина и NO; растворимый E-селектин и тромбомодулин, генетические дефекты и ишемическореферфузионные повреждения эндотелия, воспаление, PAC, оксидативный стресс.

Все эти факторы тесно взаимосвязаны между собой, и их влияние на развитие ДЭ трудно разделить. Клиническое значение ДЭ связано с ее ролью в развитии и/или прогрессировании АГ, что следует учитывать при выявлении АГ в различных возрастных группах и при выработке плана лечения этой категории пациентов, а также программы профилактики как АГ, так и ее осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов, В.А. Артериальная гипертензия и почки / В.А. Алмазов, Е.В. Шляхто. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — С.46—61.
2. Бабак, О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. // Украинский терапевтический журнал. — 2004. — № 1. — С.14—21.
3. Ивлева, А.Я. Клиническое применение ингибиторов ангиотензин превращающего фермента и антагонистов ангиотензина II / А.Я. Ивлева. — М., 1998. — 158 с.

4. *Кутырина, И.М.* Почки и артериальная гипертензия // Нефрология (руководство для врачей) / И.М. Кутырина, А.А. Михайлов; под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000. — С.164—187.
5. *Лямина, Н.П.* Суточная продукция NO у больных артериальной гипертензией II стадии / Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, П.В. Долотовская [и др.] // Рос. кард. журн. — 2001. — № 6 (32). — С.34—37.
6. *Мазо, Е.Б.* Диагностическое значение определения простагландинов у больных нефрогенной артериальной гипертензией / Е.Б. Мазо, В.Я. Какителашвили [и др.] // Урология и нефрология. — 1991. — № 4. — С.21—24.
7. *Манухина, Е.Б.* Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / Е.Б. Манухина, Н.П. Лямина, П.В. Долотовская [и др.] // Кардиология. — 2002. — № 11. — С.73—84.
8. *Манухина, Е.Б.* Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе / Е.Б. Манухина, Б.В. Смирин, И.Ю. Малышев // Известия РАН. — 2002. — № 3. — С. 43—45. — (Серия «Биология»).
9. *Мареев, В.Ю.* Четверть века эры ингибиторов АПФ в кардиологии / В.Ю. Мареев // Рос. мед. журн. — 2000. — № 8. — С.15—16; 602—609.
10. *Марков, Х.М.* Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. — 2005. — № 12. — С.62—67.
11. *Машина, С.Ю.* Роль предупреждения дефицита оксида азота в антигипертензивном эффекте адаптации к гипоксии / С.Ю. Машина, Б.В. Смирин, Д.А. Покидышев [и др.] // Известия РАН. — 2001. — № 5. — С.579—587. — (Серия «Биология»).
12. *Преображенский, Д.В.* Ингибиторы АПФ и АТ₁-блокаторы в клинической практике: монография / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Т.А. Батыралиев. — М., 2002. — Ч. 1. — 224 с.
13. *Abe, J.-I.* Reactive oxygen species of signal transduction in cardiovascular disease / J.-I., Abe, C. Berk // Trends Cardiovasc. Med. — 1998. — Vol. 8, № 59. — P.64.
14. *Abrahamsson, T.* Vascular bound recombinant extracellular superoxide dismutase type C protect against the detrimental effects of superoxide radicals on endothelium — dependent arterial relaxation / T. Abrahamsson, U. Brandt, S.L. Marklund [et al.] // Circular. Res. — 1992. — Vol. 70. — P.264—271.
15. *Alonso, J.* Endothelial cytosolic proteins bind to the 3' untranslated region of endothelial nitric oxide synthase mRNA: regulation by tumor necrosis factor alpha / J. Alonso, M.L. Sanchez, M. Montyn [et al.] // Mol. Cell. Biol. — 1997. — Vol. 17, № 10. — P.5719—5726.
16. *Cannon, R.O.* Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium / R.O. Cannon // Clin. Chem. — 1998. — № 44. — P. 1809—1819.
17. *Cardillo, C.* Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium — dependent vasodilatation in patients with essential hypertension / C. Cardillo, C.M. Kilcoyne, A.A. Quyyumi [et al.] // Circulation. — 1998. — Vol. 97. № 9. — P.851—856.
18. *Chatziantoniou, C.* Nitric oxide inhibition and early activation of type I collagen gene in renal resistance vessels and glomeruli in transgenic mice / C. Chatziantoniou, J. Boffa, R. Ardaillou, J. Dussault // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 101. — P.2780—2789.
19. *Chou, T.C.* Alterations of nitric oxide synthesis with aging and hypertension in rats / T.C. Chou, M.H. Yen, Y.A. Ding // Hypertension. — 1998. — № 31. — P.643—648.
20. *Cohen, R.A.* The role of nitric oxide and other endothelium — derived vasoactive substances in vascular disease / R.A. Cohen // Progr. Cardio-vasc. Dis. — 1995. — № 38. — P.105—128.
21. *Cosentino, F.* Role of superoxide anions in the mediation of endothelium — dependent contractions / F. Cosentino, J.C. Sill, Z.S. Katusic // Hypertension. — 1994. — № 23. — P.229—235.
22. *Cowley, A.W.* The role of the kidney in hypertension / A.W. Cowley, R.J. Roman // JAMA. — 1996. — Vol. 275. — P.1581—1589.
23. *De Keulener, G.W.* Tumor necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle / G.W. de Keulener, R.W. Alexander, M. Ushio-Fukai // Biochem. J. — 1998. — Vol. 329. — P.653—657.
24. *Drexler, H.* Nitric oxide and coronary endothelial dysfunction in humans / H. Drexler // Review Cardiovasc. Res. — 1999. — № 43 (3). — P.572—579.
25. *Feliciano, L.* Coronary artery blood flow: physiologic and pathophysiologic regulation / L. Feliciano, R.J. Henning // Clin. Cardiol. — 1999. — № 2. — P.775—786.
26. *Gabbai, F.B.* Effects of nitric oxide synthase blockers on renal function / F.B. Gabbai // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16, № 1. — P.10 — 13.
27. *Geroва, M.* Nitric oxide compromised hypertension: facts and enigmas / M. Geroва // Physiol. Res. — 2000. — № 49. — P.27—35.
28. *Gilbert, M.T.* Mechanisms for the coordinated synthesis and secretion of rennin / M.T. Gilbert, J. Sun // Am. J. Hypertension. — 1995. — № 8. — P.50A (Abstract).
29. *Griendling, K.K.* NADH/NADPH oxidase and vascular function / K.K. Griendling, M. Ushio-Fukai // Trends Cardiovasc. Med. — 1997. — № 7. — P.301—307.
30. *Grunfeld, S.* Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats / S. Grunfeld, C.A. Hamilton, S. Mesaros [et al.] // Hypertension. — 1995. — № 26. — P.854—857.
31. *Hall, J.E.* Role of the rennin — angiotensin system in control of sodium excretion and arterial pressure / J.E. Hall, A.C. Guyton, H.L. Mizelle // Acta Physiol. Scand. — 1990. — Vol. 139, № 591. — P.48—62.
32. *Hayakawa, H.* The link among nitric oxide synthase activity, endothelial function and aortic and ventricular hypertrophy in hypertension / H. Hayakawa, L. Raji // Hypertension. — 1997. — № 29. — P.235—241.
33. *Kanner, J.* Nitric oxide as an antioxidant / J. Kanner, S. Harel, R. Granit // Arch. Biochem. Biophys. — 1991. — Vol. 289. — P.130—136.
34. *Kerr, S.* Superoxide anion production is increased in a model of genetic hypertension. Role of endothelium / S. Kerr, J. Bronsan, M. McIntyre // Hypertension. — 1999. — Vol. 33. — P.1353—1358.
35. *Klahr, S.* The role of nitric oxide in hypertension and renal disease progression / S. Klahr // Nephrol. Dial. Transplant. — 2001. — Vol. 16, № 1. — P.60—62.
36. *Konishi, M.* Role of endothelium in dilator responses of spontaneously hypertensive rat arteries / M. Konishi, C. Su // Hypertension. — 1983. — № 5. — P.881—886.
37. *Lefevre, G.* Evaluation of lipid peroxidation by measuring thiobarbituric acid reactive substances / G. Lefevre G., M. Beljean-Leymarie, F. Beyerle [et al.] // Ann. Biol. Clin. (Paris). — 1998. — № 56 (3). — P.305—319.
38. *Lew, R.* The distribution of beta-adrenoreceptors in dog kidney: an autoradiographic analysis / R. Lew, R.J. Summers // Fur. J. Pharmacol. — 1987. — Vol. 140. — P.1—11.
39. *Lind, L.* Endothelium — dependent vasodilatation in hypertension: a review / L. Lind, S.-O. Granstam, J. Millgard // Blood Pressure. — 2000. — № 9. — P.4—15.
40. *Mancini, G.B.J.* Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND study / G.B.J. Mancini, G.C. Henry, C. Macaya [et al.] // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P.258—265.
41. *McIntyre, M.* Endothelial function in hypertension. The role of superoxide anion / M. McIntyre, D.F. Bohr, A.F. Dominiczal // Hypertension. — 1999. — Vol. 34. — P.539—545.
42. *Mendes Ribeiro, A.C.* Abnormalities in L-arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure / A.C. Mendes Ribeiro, T.M. Brunini, J.C. Ellory, G.E. Mann // Cardiovasc. Res. — 2001. — Vol. 49. — P.697—712.
43. *Newaz, M.A.* Alpha-tocopherol increased nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats / M.A. Newaz, N.N. Nawal, C.H. Rohaizan [et al.] // Am. J. Hypertens. — 1999. — № 12. — P.839—844.
44. *Pagano, P.J.* Superoxide anion production by the thoracic aorta: Effect of endothelium — derived nitric oxide / P.J. Pagano, K. Tornheim, R.A. Cohen // Am. J. Physiol. — 1993. — Vol. 265. — P.707—712.

45. Puig, J.G. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension / J.G. Puig, L.M. Ruilope // J. Hypertens. — 1999. — № 17. — P.869—872.
46. Rajagopalan, S. Angiotensin II — mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation: contribution to alterations of vasomotor tone / S. Rajagopalan, S. Kurz, T. Munzel [et al.] // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 97. — P.1916—1923.
47. Rao, G.N. Active oxygen species stimulate vascular smooth muscle cell growth and proto-oncogene expression / G.N. Rao, B.C. Berk // Circulat. Res. — 1992. — Vol. 70. — P.593—599.
48. Robertson, J.I.S. Cardiac failure, the kidney, renin and atrial peptides / J.I.S. Robertson, A.M. Richards // Europ. Heart. J. — 1988. — № 9. — P.11—14.
49. Romero, J.C. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension / J.C. Romero, J.F. Reckelhoff // Hypertension. — 1999. — Vol. 34. — P.943—949.
50. Sealey, J.E. Evidence for cardiovascular effect of prorenin / J.E. Sealey // J. Human Hypertens. — 1995. — № 9. — P.381—384.
51. Singh, R.B. Effect of hydrosoluble coenzyme Q10 on blood pressure and insulin resistance in hypertensive patients with coronary artery disease / R.B. Singh, M.A. Niaz, S.S. Rastogi [et al.] // J. Hum. Hypertens. — 1999. — № 13. — P.203—208.
52. Soloviev, A.I. Evidence for the involvement of protein kinase C in depression of endothelium — dependent vascular responses in spontaneously hypertensive rats / A.I. Soloviev, A.V. Parshikov, A.V. Stefanov // Vasc. Res. — 1998. — Vol. 35. — P.325—331.
53. Sundaresan, M. Requirement for generation of H₂O₂ for PDGF signal transduction / M. Sundaresan, Z.X. Yu, V.I. Ferrans [et al.] // Science. — 1995. — Vol. 270. — P.296—299.
54. Tolins, J.P. Role of endothelium — derived relaxing factor in hemodynamic response to acetylcholine in vivo / J.P. Tolins, R. Raj // In: Nitric oxide from L-arginin: a bioregulatory system. Royal Society (London). — 1989. — № 13.
55. Touyz, R.M. Oxidative stress and vascular damage in hypertension / R.M. Touyz // Curr. Hypertens. Rep. — 2000. — № 2. — P.98—105.
56. Touyz, R.M. Ang II-stimulated superoxide production is mediated via phospholipase D in human vascular smooth muscle cell / R.M. Touyz, E.L. Schiffrin // Hypertension. — 1999. — Vol. 34. — P.976—982.
57. Wagner, G. Control of the renal rennin system by local factors / G. Wagner, B.L. Jensen, B.K. Kramer [et al.] // Kidney Int. — 1998. — Vol. 54, № 67. — P.78—83.
58. Wang, X. Expression of endothelin-1, endothelin-3, endothelin-converting enzyme-1, and endothelin-A and endothelin-B receptor mRNA after angioplasty — induced neointimal formation in the rat / X. Wang, S. Douglas, C. Loudon [et al.] // Circulat. Res. — 1996. — Vol. 78. — P.322—328.
59. Wattanapitayakul, S.K. Endothelial dysfunction and peroxynitrite formation are early events in angiotensin — induced cardiovascular disorders / S.K. Wattanapitayakul, D.M. Weinstein, B.J. Holycross, J.A. Bauer // FASEB J. — 2000. — № 14 (2). — P.271—278.
60. Wei, E.P. Superoxide generation and reversal of acetylcholine-induced cerebral dilatation after acute hypertension / E.P. Wei, H.A. Kontos, C.W. Christman // Circulat. Res. — 1985. — Vol. 57. — P.781—787.
61. Zafari, A.M. Role of NADH/NADPH oxidase-derived H₂O₂ in angiotensin II-induced vascular hypertrophy / F.M. Zafari, M. Ushio-Fukai [et al.] // Hypertension. — 1998. — Vol. 32. — P.488—495.
62. Zatz, R. Chronic nitric oxide inhibition model six years on / R. Zatz, C. Baylis // Hypertension. — 1998. — Vol. 32. — P.958—964.

© Р.Г.Сайфутдинов, 2009

УДК 546.172.6-31:616.1/.4

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ (обзор литературы)

Рафик Галимзянович Сайфутдинов

ГОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия Росздрав», кафедра терапии № 1

Ключевые слова: оксид азота, заболевания внутренних органов.

THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN PATHOLOGY OF INTERNAL DISEASES (literature review)

R. G. Saifoutdinov

Kazan State Medical Academy, Department of Therapy № 1

Key words: nitric oxide, pathology of internal organs.

Более 100 лет прошло после синтеза нитроглицерина и применения его в клинике. Однако метаболизм и механизм действия этого препарата в организме человека до конца не раскрыт. Считается, что эффект нитроглицерина обусловлен оксидом азота (NO), относящимся к двухатомным нейтральным молекулам. Малые размеры и отсутствие заряда обеспечивают ему высокую проникаемость через мембраны клеток и субклеточных структур. При температуре 37°C коэффициент диффузии для NO приблизительно в 1,4 раза выше, чем для кислорода.

Эндотелий стенки сосуда при участии фермента NO-синтазы из L-аргинина продуцирует эндогенный фактор расслабления, проявляющий свойства NO [23, 38]. В на-

стоящее время известно, что NO-синтаза представляет собой группу ферментов (КФ 1.14.13.39) (табл. 1).

Ген I типа NO-синтазы человека занимает регион 12q24.2-12q24.31 в хромосоме 12, ген II типа — 17q11 в хромосоме 17, а ген III типа — 7q35-7q36 в хромосоме 7 [16].

Синтазы оксида азота обладают различными функциями и активируются или ингибируются в зависимости от природы агентов, действующих на клетки (табл. 2).

NO-синтаза I типа (нейроны, конститутивная) наиболее активна в нейронах мозжечка и в астроглии. Она представляет собой гомодимер, состоящий из двух одинаковых субъединиц с молекулярной массой в 160 кДа. Характеризуется обратимым связыванием