

ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

УДК 616-005.1-08:612.015.33:546.172.6(045)

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.В. Андронов, В.Ф. Киричук, А.Н. Иванов, Н.В. Мамонтова

Саратовский государственный медицинский университет

В обзоре представлена информация о роли оксида азота в регуляции микроциркуляторного звена системы гемостаза. Рассмотрены вопросы о роли оксида азота в регуляции агрегационной активности тромбоцитов и функциональных свойств эритроцитов.

THE MEANING OF NITRIC OXIDE IN REGULATION OF MICROCIRCULATORY UNIT OF HAEMOSTASIS: AN OVERVIEW

E.V. Andronov, V.F. Kirichuk, A.N. Ivanov, N.V. Mamontova

Saratov State Medical University

In this overview given the information about a role of nitric oxide in the regulation of microcirculatory unit of haemostasis. Discussed the questions about the meaning of nitric oxide in regulation of aggregation activity of platelets and functional properties of red blood cells.

Оксид азота (NO) – это бесцветный газ, растворимый в воде, один из самых простых представителей веществ с нечетным числом электронов. Его радикальные свойства обусловлены способностью реагировать с различными соединениями и свободными радикалами. Оксиду азота присущи свойства внутри- и межклеточного вторичного мессенджера [46]. Он так же является паракринным соединением, так как может оказывать воздействие на функции различных соседних клеток. Комплексы оксида азота (с тиолами, белками, сахарами, ионами металлов, геммами протеинов) непрерывно циркулируют в кровотоке, выполняя гуморальную регуляцию различных функций организма [66].

Образование оксида азота в организме человека и животных основано на ферментативной трансформации гуанидинового фермента полузаменимой аминокислоты L-аргинина [34] под воздействием ферментов семейства цитохром Р-450 – подобных гемопротеинов – NO-синтаз (NOS) с участием никотинамидадениндинуклеотида (НАДФН) как источника электронов и кофакторов – флавинадениндинуклеотида (ФАД), флавиномононуклеотида (ФМН) и 5,6,7,8 – тетрагидробиопротеина (ВН₄) [27].

В настоящее время различают следующие изоформы NOS: нейрональная NO-синтаза (nNOS или

NOS-1) – впервые обнаружена в нейронах, где продуцируемый ею оксид азота действует как нейротрансмиттер; макрофагальная NO-синтаза (iNOS или NOS-2) – экспрессируется макрофагами и обеспечивает иммунную защиту организма, то есть синтез NO как цитотоксического агента; эндотелиальная NO-синтаза (eNOS или NOS-3) – генерирует NO, который понижает артериальное давление и ингибирует агрегацию тромбоцитов [40]. Хотя все изоформы NOS катализируют образование NO, каждая из них имеет свои особенности как в локализации, скорости катализа и механизмах регуляции, так и в биологическом значении для организма, поэтому указанные изоформы принято подразделять на конститутивные (включает NOS-1 и NOS-3) и индуцибельную (NOS-2). Активность конститутивных форм NOS зависит от концентрации Ca²⁺ в цитоплазме, они продуцируют относительно небольшое количество оксида азота в ответ на рецепторную и физическую стимуляцию [63]. Количество оксида азота, образующегося под влиянием индуцибельной NOS, может варьировать и достигать больших цифр (в 100 раз выше, чем у NOS-3) [63]. Активность iNOS не зависит от уровня ионов кальция, регулируется на уровне экспрессии гена iNOS [61]. Экспрессию гена iNOS стимулирует ряд провоспалительных цитокинов [34].

Ранее считалось, что NOS – зависимый синтез физиологически необходимого количества NO осуществляется только за счет NOS-1 и NOS-3, а NOS – зависимый синтез дополнительного количества NO при различных заболеваниях за счет NOS-2 [40]. В этом заключается ответ на вопрос, почему NOS-2 получила название индуцибельной NOS (из-за индуцированного болезнью синтеза) и почему NOS-1 и NOS-3 условно объединили в одну конститутивную NOS. Прилагательным «конститутивная» подчеркивался физиологический характер синтеза NO, катализируемый NOS-1 и NOS-3.

Однако в последующих работах [31,43] были выявлены участие NOS-2 в физиологическом синтезе NO и участие NOS-1 и NOS-3 в дополнительном синтезе NO при инфекционных и аллергических болезнях [70,71].

При всем многообразии биологических эффектов, вызываемых высвобождением NO, и разнотипности систем, на которые действует этот регулятор метаболизма, важнейшей физиологической мишенью для NO в организме является растворимая гуанилатциклаза (ГЦ) [67].

Растворимая ГЦ катализирует биосинтез из гуанозинтрифосфата (ГТФ) циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который является важным регулятором метаболизма клетки [2].

Оксид азота выполняет много важных функций в организме: является нейромедиатором, вазодилататором, антиагрегантом, мощным фактором гемостаза [32]. Кроме того, NO имеет большое значение в регуляции деятельности дыхательной, пищеварительной, мочеполовой и других физиологических систем организма [26,57,62]. Однако, учитывая исключительную роль микроциркуляторных нарушений в патогенезе широкого круга заболеваний [47], в данном обзоре преимущественно рассматривается роль оксида азота в регуляции микроциркуляции.

Как известно, различают внесосудистый, сосудистый и внутрисосудистый компоненты нарушений микроциркуляции [23]. Внутрисосудистый компонент нарушений микроциркуляции представлен микроциркуляторным (сосудисто-тромбоцитарным) и коагуляционным звеньями системы гемостаза, реологическими свойствами крови [23]. Нарушения внесосудистого компонента микроциркуляции носят преимущественно вторичный характер, а ключевая роль в развитии нарушений микроциркуляции принадлежит ее сосудистому и внутрисосудистому компонентам.

Оксид азота и сосудистый компонент микроциркуляции

Эндотелиальные клетки являются источником оксида азота, который принимает участие в регуляции сосудистого сопротивления. Он опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина – I и высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нейронов, препятствует осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов (ангиотензина II, тромбосана A_2) и благодаря этому NO принимает участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, системной гемодинамики и микроциркуляции [16,47].

Оксид азота в клетках эндотелия синтезируется III типом NOS (eNOS). Продукция эндотелиальной син-

тазы оксида азота контролируется: 1) постоянно посредством увеличения уровня экспрессии и 2) однократно за счет регуляции активности фермента. Постоянная регуляция активности eNOS в основном обусловлена действием на эндотелиальные клетки механических сил – касательным напряжением сосудистой стенки. Длительное увеличение напряжения сдвига приводит к увеличению уровня экспрессии eNOS посредством транскрипционной индукции и стабилизации mRNA [35]. В то же время во многих экспериментах было показано, что нарушение показателей гемодинамики и чрезмерное увеличение касательного напряжения сосудистой стенки могут приводить к возникновению эндотелиальной дисфункции и нарушать продукцию оксида азота. Постоянная регуляция обеспечивает поддержание базального уровня продукции оксида азота, обуславливая тонические эффекты NO.

Помимо постоянной регуляции продукции NO существует однократная или острая регуляция, связанная с изменением скорости катализа eNOS. На базальном уровне неактивное состояние eNOS поддерживается за счет нескольких независимых механизмов. Большая часть молекул eNOS связана с кавеоллином-1, и их ферментативная активность подавлена [49]. Кроме того, было показано, что активность eNOS подавляется при взаимодействии с некоторыми G-связанными рецепторами такими, как v_2 -брадикининовые рецепторы, AT_1 рецепторами к ангиотензину II и ET_B рецепторами к эндотелину – 1 [48,54]. Было показано, что брадикинин стимулирует фосфорилирование тирозина v_2 -рецептора, и это сопровождается кратковременной диссоциацией eNOS от рецептора и увеличением продукции NO.

Ключевую роль в регуляции активности eNOS играет концентрация ионов кальция в цитоплазме. Замещение кавеолина – 1 комплексом Ca^{2+} / кальмодулин в ответ на Ca^{2+} - мобилизирующие агонисты, включая ацетилхолин и АТФ, приводит к активации eNOS [49]. Кроме того, существует ряд белков, которые взаимодействуют с eNOS и регулируют ее активность. Так, Hsp 90, который впервые был идентифицирован как 90 kda тирозин-фосфорилированный eNOS – связанный протеин, оказывает положительное влияние на активность eNOS [60]. Его взаимодействие с eNOS стимулируется гуморальными (гистамин) и физическими факторами (напряжение сдвига) и ведет к активации eNOS и в конечном итоге к увеличению продукции оксида азота [42]. β Dynamin-2 (GTP-связанный белок) и порин (потенциал-зависимый анионный канал) могут взаимодействовать с eNOS [69]. Их взаимодействие с eNOS потенцируется ионами внутриклеточного Ca^{2+} и приводит к активации eNOS.

Использование ингибиторов тирозинкиназы угнетает продукцию оксида азота в клетках эндотелия при напряжении сдвига. Этот факт подтверждает роль тирозинкиназ в процессе активации eNOS [73]. Однако в настоящее время непонятно, каким образом тирозинкиназы регулируют активность eNOS. Существует два возможных механизма: 1) тирозинкиназа непосредственно фосфорилирует eNOS на тирозиновые остатки; 2) тирозинкиназа фосфорилирует eNOS – связанные белки, косвенно регулируя активность фермента [73].

Часть синтезированного оксида азота может связываться в комплексы, которые образуют физиоло-

гически активное депо. Это депо может не только связывать, но и постепенно высвобождать NO. Депонирование оксида азота происходит в стенках сосудов и начинается при повышении его концентрации. Формирование NO-депо является важной частью адаптивных реакций [15,17,19].

Основными формами депонирования и транспорта NO являются S-нитрозотиолы и динитрозильные комплексы железа. S-нитрозотиолы способны переносить NO между клетками и связываться с белками через их SH-группы [2,15].

Как указывалось выше, оксид азота является важным фактором регуляции тонуса сосудов, что определяет функционирование микроциркуляции и системную гемодинамику. Оксид азота, проникая в гладкомышечные сосудистые клетки, активирует гуанилатциклазу, которая увеличивает образование цГМФ. Высвобождение и накопление цГМФ приводят к активации фермента цГМФ-зависимой протеинкиназы [2]. Потенциальными мишенями для цГМФ-зависимой протеинкиназы (тип I) в сосудистых гладкомышечных клетках являются Ca^{2+} зависимые калиевые каналы и IRAG-белки, участвующие в моделировании входа внеклеточного кальция и высвобождения внутриклеточного кальция [39]. Фосфорилирование этих двух белков может снижать концентрацию цитозольного кальция, что ведет к расслаблению сосудов.

В качестве альтернативного субстрата для цГМФ-зависимой протеинкиназы (тип I) может служить фосфоламбан, который модулирует активность кальций-зависимой АТФазы в эндоплазматическом ретикулуме [51]. Нельзя исключить того, что кальций-зависимая АТФаза может активироваться посредством фосфорилирования цГМФ, что также приводит к уменьшению уровня цитозольного кальция, а следовательно, и вазодилатации [39].

С другой стороны, оксид азота, продуцируемый эндотелием, оказывает влияние и на внутрисосудистый компонент микроциркуляции. Изменение геометрии сосудистого русла вследствие вазодилатации приводит к изменению реологических свойств крови [39].

В настоящее время известно, что из большого числа биологически активных веществ, секретируемых эндотелием, именно оксид азота регулирует активность других медиаторов. В частности, оксид азота стимулирует продукцию эндотелием простаглицлина, который ингибирует адгезию тромбоцитов к эндотелию и их агрегацию [45,58,72], а также снижает тонус сосудистой стенки [72].

Оксид азота повышает тромборезистентность эндотелия сосудистой стенки, блокируя стимулируемую цитокинами экспрессию адгезивных молекул эндотелия (VCAM-I, E-селектин, MCP) [36] и экспрессию активирующего тромбоциты фактора [53].

Оксид азота и агрегационная активность тромбоцитов

Развитие тромботических заболеваний обусловлено дисфункцией эндотелия кровеносных сосудов и активацией тромбоцитов [3-9,11-13,18,21]. Активация тромбоцитов происходит под воздействием агонистов агрегации, таких как тромбин, АДФ, коллаген, фактор Виллебранда, что приводит к образованию тромбоцитарных тромбов [1,4,24]. Активированные тромбоциты секретируют большое количество АДФ, серотонина и других факторов, которые потенцируют процессы адгезии и агрегации тромбоцитов

[1,4,24,64]. Активированные тромбоциты также секретируют прокоагулянты, провоспалительные факторы и фактор роста [64]. Таким образом, активация тромбоцитов приводит не только к развитию острого артериального тромбоза, но и способствует развитию хронических заболеваний, таких как атеросклероз, что в конечном счете приводит к развитию тромбоза [3-9,11-13,18,21,41].

В настоящее время основным фактором, обеспечивающим ингибирование процессов адгезии и агрегации кровяных пластинок оксидом азота, считается цГМФ – зависимый механизм, суть которого сводится к активации гуанилатциклазы и повышению продукции цГМФ [1,4,24]. Активация гуанилатциклазы может происходить по двум механизмам: гем-зависимому и гем-независимому. Классическим путем активации гуанилатциклазы является образование нитрозил-гемового комплекса, приводящее к увеличению продукции цГМФ. Однако показано, что активация гуанилатциклазы может происходить и по гем-независимому механизму за счет окисления лабильных SH-групп N-концевой области [22].

NO/цГМФ сигнальный путь осуществляется через тип I цГМФ-зависимой протеинкиназы: комплекс NO/цГМФ/тип I цГМФ – зависимой протеинкиназы вызывает фосфорилирование тромбоцитарного VASP, что приводит к ингибированию активации тромбоцитов как в условиях *in vitro*, так *in vivo*, за счет ингибирования рецепторов к фибриногену (интегриновый комплекс GP IIb-IIIa) и процесса связывания VASP с F-актином, а также локализации VASP к фокальным интегринам, опосредующим процесс адгезии [65,67]. Кроме VASP тип I цГМФ-зависимой протеинкиназы вызывает фосфорилирование других тромбоцитарных субстратов, таких как IP_3 рецептор, белок теплового шока 27, LIM и SH₃ белка [65].

NO/цГМФ механизм, осуществляющийся через тип I цГМФ-зависимой протеинкиназы, также ингибирует тромбоцитарный Gr/Gi – связанный рецепторный ответ и тромбоцитарный рецептор P2Y₁₂ к АДФ [25].

Кроме того, цГМФ тормозит освобождение арахидоновой кислоты, предотвращая активацию фосфолипазы A₂, что предупреждает образование тромбоксанов A₂ и B₂, стимулирующих накопление в тромбоцитах Ca^{2+} . Кроме того, цГМФ блокирует инозитолтрифосфатный путь, предотвращая образование 1,2-диацилглицерина – активатора протеинкиназы C, которая, фосфорилируя белки тромбоцитов с молекулярной массой 20 и 40 кДа, вызывает их активацию и агрегацию [22]. цГМФ препятствует также образованию инозитолтрифосфата, вызывающего накопление ионов Ca^{2+} [22]. Таким образом, цГМФ, предотвращая распад мембранных фосфолипидов, ингибирует агрегацию тромбоцитов через общий механизм торможения накопления ионов Ca^{2+} в тромбоцитах.

Учитывая, что взаимодействие оксида азота с активными формами кислорода во многом определяет токсические эффекты оксида азота [38], несомненный интерес представляет вопрос о влиянии подобного взаимодействия на функциональную активность тромбоцитов. Кроме того, взаимодействие с активными формами кислорода во многом определяет цГМФ-независимые пути действия оксида азота.

Помимо эффектов цГМФ, существует ряд альтернативных механизмов, обуславливающих действие NO как фактора, препятствующего адгезии и агрегации тромбоцитов. Так, показано [68], что инкубация

тромбоцитов с SNP приводит к ингибированию адгезии тромбоцитов по цГМФ-независимому пути, включающему образование супероксид аниона, пероксонитрита и нитрование β -actinin-1. Последний участвует в реорганизации актиновой сети в тромбоцитах во время их активации [68]. Кроме того, β -actinin-1 может образовывать связи между актином и цитоплазматическими доменами интегринов, то есть β -actinin-1 находится в тесной взаимосвязи с трансмембранными адгезивными рецепторами и белками цитоскелета и может выступать в качестве регулирующего агента [68]. Нитрование β -actinin-1 сопровождается ингибированием адгезии тромбоцитов.

цГМФ – независимые механизмы действия NO не ограничиваются только препятствованием адгезии, играя важную роль также и в реализации антиагрегантного эффекта оксида азота. В работе S. Massberg, et al. [55] было показано, что инкубация тромбоцитов с селективным блокатором растворимой гуанилатциклазы – ODQ ингибирует продукцию цГМФ, вызванную нитропруссидом и S-нитрозо-цистеином (транспортная форма/донатор NO), однако не препятствует антиагрегантному действию нитропрусида и S-нитрозо-цистеина. Полученный эффект авторы связывают с угнетением цАМФ-фосфодиэстераз, глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы и антагонизацией рецепторов тромбоксана A_2 .

Однако роль оксида азота в регуляции активности тромбоцитов не исчерпывается только угнетением адгезии и агрегации. Низкие концентрации оксида азота играют важную роль в реакции тромбоцитов на слабые агонисты агрегации [30]. Кроме того, оксид азота является важным фактором агрегационно-зависимой секреции тромбоцитов, то есть оксид азота является фактором, усиливающим чувствительность тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке, принимая участие в стабилизации тромбоцитарных тромбов и проявляя двойной эффект в регуляции функции тромбоцитов [30].

Оксид азота и функциональные свойства эритроцитов

Важным фактором, определяющим внутрисосудистый компонент микроциркуляции, являются реологические свойства крови и, прежде всего, ее вязкость [23]. Количественный и качественный состав эритроцитов почти полностью определяют величину вязкости крови. Как показали опыты с моделями эритроцитов, при высоких скоростях течения, характерных для артериального русла, или большим сдвиговым воздействием в капиллярах, поддержание кровотока определяется прежде всего способностью эритроцитов к изменению формы [10]. Степень деформации эритроцитов зависит от внешних сил, действующих на клетку, и деформируемости самой клетки [10]. Вязкость крови в значительной степени определяется и способностью эритроцитов к агрегации [10, 14, 20].

Эритроциты человека чувствительны к индукционной и конститутивной формам оксида азота и сами обладают способностью синтезировать оксид азота [50]. Показано наличие растворимой гуанилатциклазы и фосфодиэстеразы в эритроцитах человека [59]. Было сделано предположение, что оксид азота, синтезированный в эритроцитах, может принимать участие в регуляции физиологического поведения эритроцита, наряду с внешним оксидом азота [50].

В работе Korbut et al. [52] было показано, что оксид азота может оказывать регуляторный эффект на

деформируемость и агрегацию эритроцитов, и данный эффект является дозозависимым. Ацетилхолин и донатор оксида азота spermine-NONOate улучшают деформируемость эритроцитов. Было сделано предположение, что ацетилхолин может усиливать синтез оксида азота посредством активации M_1 – холинорецепторов на мембране эритроцита [56]. Длительное ингибирование продукции NO синтазы с помощью NO-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) приводило к достоверному уменьшению деформируемости эритроцитов крысы; механические показатели эритроцитов от этих животных были нормализованы в условиях in vitro с помощью низких доз нитропрусида натрия – донатора оксида азота [29].

Оксид азота оказывает воздействие на транспорт ионов через мембрану эритроцита. Так, было показано, что активация Na^+K^+ - АТФазы и Ca^{2+} - АТФазы стимулируется донаторами оксида азота [37]. Однако установлено [28], что концентрация внутриклеточного кальция не изменялась как при использовании блокатора NOS L-NAME, так и при использовании донатора оксида азота – нитропрусида натрия.

Известно, что оксид азота прямо или опосредованно влияет на транспорт ионов калия через клеточную мембрану (данный процесс потенцируется нитритом или пероксинитритом) [44]. Блокада транспорта ионов калия через мембрану эритроцита предотвращает неблагоприятный эффект неселективных блокаторов NOS на показатели деформируемости эритроцитов [28]. Эти данные позволяют предположить, что торможение синтеза оксида азота неселективными ингибиторами NOS может привести к ухудшению механических показателей эритроцитов за счет увеличения проницаемости мембраны эритроцитов для ионов калия. Данное предположение подтверждается тем, что аналог L-аргинина способствует увеличению потери ионов калия эритроцитом и уменьшению синтеза внутриклеточного оксида азота [33]. Увеличенный выход ионов калия из эритроцита также может возникнуть под действием метаболитов оксида азота (нитриты, пероксинитриты) [44].

Таким образом, оксид азота оказывает влияние на деформируемость эритроцитов и способствует поддержанию нормальных показателей деформируемости эритроцитов. В условиях in vivo эритроциты чувствительны к оксиду азота, синтезированного как в клетках эндотелия, так и в эритроцитах.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бышевский А.Ш., Галян С.А., Дементьева И.А. и др. Тромбоциты. – Тюмень. – 1996. – 250с.
2. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып.7. – С. 924–928.
3. Воскобой И.В., Семенов А.В., Киричук В.Ф. и др. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятными и неблагоприятными исходами // Кардиология. – 2002.–№9. – С.4–11.
4. Киричук В.Ф. Физиология крови. – Изд-во Саратов: Саратов.мед.ун-та, 2005. – 111с.
5. Киричук В.Ф., Воскобой И.В. Антитромбогенная активность стенки сосудов, гемостаз и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией // Терапевт. архив. – 2000.– №12. – С. 47–50.
6. Киричук В.Ф., Воскобой И.В., Ребров А.П. Взаимосвязь антитромбогенной активности стенки сосудов и свойств крови у больных нестабильной стенокардией // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2001. - №5. – С.31-34.

7. Киричук В.Ф., Воскобой И.В., Юданова Л.С. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с различными формами нестабильной стенокардии // Российские мед. вести. – 2000. – №1. – С.32-35.
8. Киричук В.Ф., Железнякова Н.А., Волин М.В. и др. Показатели активации и агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца и различными формами фибрилляции предсердий // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2002. – №2. – С.50-55.
9. Киричук В.Ф., Железнякова Н.А., Волин М.В. и др. Функциональная активность тромбоцитов у больных с фибрилляцией предсердий и ишемическая болезнь сердца. Механизмы патогенеза или компенсации? // Кардиология. – 2005. – №2. – С.5-9.
10. Киричук В.Ф., Осипова О.В., Никитина Н.М.. Нарушение текучести крови и их выявление при ишемических состояниях. Ротационная вискозиметрия – Изд-во Саратов: Саратов.мед.ун-та, 1998. – 27 с.
11. Киричук В.Ф., Ребров А.П., Россошанская С.И. Функции эндотелия сосудистой стенки // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2005. – №2. – С.23-29.
12. Киричук В.Ф., Хороводова А.Ю., Железнякова Н.А. и др. Вариабельность ритма сердца и функциональной активности тромбоцитов у больных с мерцательной аритмией // Вестник аритмологии. – 2002. – Вып.30. – С.39-41.
13. Киричук В.Ф., Шварц Ю.Г. Показатели сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза и ближайший прогноз нестабильной стенокардии // Кардиология. – 1998. – №5. – С.14-17.
14. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. – М., Медицина, 1982.–272с.
15. Манухина Е.Б., Машина С.Ю., Власова М.А. и др. Роль свободного и депонированного оксида азота в адаптации к гипоксии сердечно-сосудистой системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2004. – Вып.3– №4. – С.11-17.
16. Марков Х.М., Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиологических наук. – 2001. – Вып.32.– №3. – С. 49-65.
17. Машина С.Ю., Смирин Б.В., Малышев И.Ю. и др. Коррекция NO-зависимых сердечно-сосудистых нарушений с помощью адаптации к гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Вып.87.–№1. – С. 110 – 117.
18. Никитина Н.М., Киричук В.Ф., Егорова А.Н. Состояние антитромбогенной активности сосудистой стенки у больных стабильной стенокардией. Взаимосвязь с гемореологическими нарушениями // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2002.–№2. – С. 33-38.
19. Пшеничкова М.Г., Смирин Б.В., Бондаренко О.Н. и др. Депонирование оксида азота у крыс различных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000.–Вып.86.– №2. – С. 174 – 181.
20. Ройтман Е.В. Клиническая гемореология // Тромбоз, гемостаз, реология. – 2003.– №3. – С.13-27.
21. Россошанская С.И., Киричук В.Ф., Ребров А.П. Антитромбогенная активность стенки сосудов у больных хронической сердечной недостаточности 2-го функционального класса // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005.–№10. – С. 46-49.
22. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов оксида азота // Биохимия. – 1998.–В63. – №7. – С.939-997.
23. Чернух А.М., Александров П.М., Алексеев О.В. Микроциркуляция. – М.:Медицина. – 1984. – 428с.
24. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. – СПб., – 2000. – 222с.
25. Aktas B., Honig-Liedl P. et.al. Inhibition of platelet P2Y2 and 62A receptor signaling by cGMP-dependent protein kinase // Biochem. Pharmacol. – 2002. – V.64. – P. 433-439.
26. Bhagat K and Vallance P. Nitric oxide 9 years on // J. R. Soc. Med. – 1996. – V. 89. – P. 667-673.
27. Bian K., Murad F. Nitric oxide – biogenesis, regulation, and relevance to human diseases// Frontiers in Bioscience.– 2003.– № 8.–P. 264-278.
28. Bor-Kucukatay M., Wenby R.B., Meiselman H.J. et.al. Effects of nitric oxide on red blood cell deformability // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – V.284. – №5. – P. 1577-1584.
29. Bor-Kucukatay M., Yalcin O., Gokalp O. et.al. Red blood cell rheological alterations in hypertension induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis in rats // Clin. Hemorheol. – 2000. – V.22. – P267-275.
30. Brandes R.P., Schmitz-Winnenthal F.H. et.al. An endothelium-derived hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is a major endothelium-dependent vasodilator in resistance vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2000. – V.97. – P. 9747-9752.
31. Briones A.M., Alonso M.J., Hernandez R. et.al. Alterations of the nitric oxide pathway in cerebral arteries from spontaneously hypertensive rats // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2002. – V.39. – P. 378-388.
32. Calver A., Collier J. and Vallance P. Nitric oxide and cardiovascular control // Exp. Physiol. – 1993. – V.78. – P. 303-326.
33. Caramelo C., Riesco A., Outeirino J. Effects of nitric oxide on red blood cell: changes in erythrocyte resistance to hypotonic hemolysis and potassium efflux by experimental maneuvers that decrease nitric oxide // Biochem Biophys Res Commun. – 1994. – V.15. – P.447-454.
34. Clement B., Shultz-Mosgau M.H., Wohlers H.D. Enzymology and Biochemistry // Eds. M. Feilish, R. Busse, S. Moncada – London, 1994. – P. 15.
35. Davis M.E., Cai H., Drummond G.R. et.al. Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – V.284. – P. 1449-1453.
36. De Caterina R., Libby P., Peng H. et.al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: NO selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines // J. Clin. Invest. – 1995. – V.96. – P. 60-68.
37. De Oliveria Elais M., Traveres de Lima W., Vannuchi Y.B. Nitric oxide modulates Na, K-ATPase activity through cyclic GMP pathway in proximal rats trachea // Eur J. Pharmacol. – 1999. – V.367. – P. 307-314.
38. Demchenko I.T., Boso A.E., O'Neil T.J. Nitric oxide and cerebral blood flow responses to heparin oxygen // J. Appl. Physiol. – 2000. – V.88. – P. 1381-1389.
39. Feil R., Lohmann S.M., Hugo de Jonge. et.al. Cyclic GMP-dependent protein kinases and the cardiovascular system // Circulation research. – 2003. – V.93. – P. 907-916.
40. Freedman J., Sauter R., Battinelli E.M. et.al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOS III gene // Circ. Res. – 1994. – V.84. – P. 1416-1421.
41. Fuster V., Fayad Z.A., Badimon J.J. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction // Lancet. – 1999. – V.353. – P. 5-9.
42. Garcia-Gardena G., Fan R., Shah V. et.al. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp 90 // Nature. – 1998. – V.392. – P. 821-824.
43. Gookin J.L., Rhoads J.M., Argenzio R.A. Inducible nitric oxide synthase mediates early epithelial repair of porcine ileum // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol – 2002. – V.283. – P. 157-168
44. Grezelak A., Mazur J., Bartosz G. Peroxynitrate activates K-Cl cotransport in human erythrocytes // Cell Biol. Int. – 2001. – V.25. – P. 1163-1165.
45. Halcox J.P.J., Nour K.R.A., Zalos G. et al. Coronary vasodilation and improvement in endothelial dysfunction with endothelin ETA receptor blockade // Circ. Res. – 2001.–V.89. – P.969 – 976.
46. Ignaro L.G., Buga G.M., Wood K.S. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide.// Proc. Nat. Acad. Sci. USA.–1987.–V. 84.–P. 9265-9269.
47. Ignarro L.J., Cirino G., Casini A., and Napoli C. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – V. 34. – P. 879-886.
48. Ju H., Venema V.J., Marrero M.B. Inhibitory interactions of the bradykinin B2 receptor with endothelial nitric-oxide synthase // J. Biol Chem. – 1998. – V.273. – P. 24025-24029.

49. Ju H., Venema V.J., Venema R.C. Direct interaction of endothelial nitric oxide synthase and caveolin-1 inhibits synthase activity // J. Biol. Chem. – 1997. – V.272. – P. 18522–18525.
50. Jubelin B.C., Gierman J.L. Erythrocytes may synthesize their own nitric oxide // Am. J. Hypertens. – 1996. – №9. – P. 1214–1219.
51. Koller A., Schlossmann J., Ashman K. et al. Association of phospholamban with a cGMP kinase signaling complex // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – V.300. – P. 155–160.
52. Korbut R., Gryglewski R.J. The effect of prostacyclin and nitric oxide on deformability of red blood cells in septic shock in rats // J. Physiol. Pharmacol. – 1996. – V.47. – P. 591–599.
53. Marin J., Rodrigues-Martinez M.A. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions // Pharmacol. Ther. – 1997. – V.76. – P. 111–134.
54. Marrero M.B., Venema V.J., Ju H. et al. Endothelial nitric oxide synthase interaction with G-protein-coupled receptors // Biochem. J. – 1999. – V.343. – P. 335–340.
55. Massberg S., Sausbier M., Hofmann F. Increased adhesion and aggregation of platelets lacking cyclic guanosine 3,5-monophosphate kinase I // J. Exp. Med. – 1999. – V.189. – P. 1255–1264.
56. Mesquita R., Pires I., Saldanha C. et al. Effects of acetylcholine and spermine NONOate on erythrocyte hemorheologic and oxygen carrying properties // Clin. Hemorheol. – 2001. – V.25. – P.153–163.
57. Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine // J. R. Soc. Med. – 1999. – V.92. – P. 164–169.
58. Palmer R.M., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // Nature. – 1988. – V.333. – P.6174 – 6646.
59. Petrov V., Amery A. Role of cyclic GMP in arterial-natriuretic-peptide stimulation of erythrocyte Na/H exchange by soluble and particulate guanylate cyclase // Eur. J. Biochem. – 1994. – V.221. – P.195–199.
60. Pritchard K.A., Ackerman A.W., Gross E.R. Heat shock protein 90 mediates the balance of nitric oxide and superoxide anion from endothelial nitric oxide synthase // J. Biol. Chem. – 2001. – V.276. – P. 17621–17624.
61. Queen L.R., Xu B., Horinouchi K. Beta (2) –adrenoceptors activate nitric oxide synthase in human platelets // Circ. Res. – 2000. – V.87. – P.39–44.
62. Radegran G and Saltin B. Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle // Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1999. – V. 276. – P.1951–1960.
63. Randriamboavonjy V., Fleming I. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in platelets: how is it regulated and what is it doing there? // Pharmacological Reports. – 2005. – V.57. – P.59–65.
64. Reed G.L., Fitzgerald M.L., Polgar J. Platelets in reactions of cardiovascular system // Blood. – 2000. – V.96. – P. 3334–3342.
65. Reinhard M., Jarchau T., Walter U. Actin-based motility: stop and go with Ena/Vasp proteins // Trends Biochem. – 2001. – V.26. – P. 243–249.
66. Ruschitzka F. T., Wenger R. H., Stallmach T. et al. Nitric oxide prevents cardiovascular disease and determines survival in polyglobulic mice over expressing erythropoietin // PNAS. – 2000. – V. 97. – №. 21. – P. 11609–11613.
67. Schwarz U.R., Walter U., Eigenthaler M. Taming platelets with cyclic nucleotides // Biochem. Pharmacol. – 2001. – V.2. – P. 15–28.
68. Stasch J.P., Schmidt P., Alonso-Alija C. et al. NO and haem-independent activation of soluble guanylyl cyclase: molecular basis and cardiovascular implications of a new pharmacological principle // Br. J. Pharmacol. – 2002. – V.136. – P. 773–783.
69. Sun J., Liao J.K. Functional interaction of endothelial nitric oxide synthase with a voltage-dependent anion channel // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2002. – V.99. – P. 13108–13113.
70. Suzuki T., Kumamoto H., Ooya K. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and heat shock proteins in periapical inflammatory lesions // J. Oral Pathol. Med. – 2002. – V.31. – P.488–493.
71. Valacchi G., van der Vliet A., Schock B.C. et al. Ozone exposure activates stress responses in murine skin // Toxicology – 2002. – V.179. – P. 163–170.
72. Vane J.R., Anggard E.E., Botting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium // N. Engl. J. Med. – 1990. – V.323. – P.27 – 36.
73. Yong C.B., Hanjoong J. Flow-dependent regulation of endothelial nitric oxide synthase: role of protein kinases // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2003. – V.285. – P. 499–508.

УДК 616.61-002.3-053.2/.5-092:612.017.1.112]-078.33.312(045)

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ИХ РОЛЬ В ГЕНЕЗЕ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ НЕФРОПАТИЙ

И.А. Утц, Н.Б. Захарова, М.Л. Костина

Саратовский государственный медицинский университет

В настоящее время интерес исследователей все больше привлекают механизмы межклеточных взаимодействий и дисбаланс химических реакций как основы развития любого заболевания. Согласно законам общей патологии в ответ на повреждение (механическое или инфекционное) клетки вырабатывают комплекс вазоактивных, про- и противовоспалительных, просклеротических, проапоптозных медиаторов – цитокинов. Изучению патогенетической роли этих мессенджеров в механизмах повреждения канальцев и интерстиция, в развитии и прогрессировании пролиферативных процессов в тубулоинтерстициальной ткани посвящены многочисленные исследования. Результаты данных работ позволяют понять патогенез тубулоинтерстициальных нефропатий с современных позиций, определить основные механизмы реализации патологического воздействия и прогрессирования изменений в тубулоинтерстициальной ткани. Эти знания дают возможность использовать цитокины и факторы роста в качестве ранних маркеров не только воспалительных, но и фибротических процессов в поврежденной тубулоинтерстициальной ткани, что особенно важно при нефропатиях у детей.

MODERN ASPECTS OF INTERCELLULAR INTERACTIONS AND THEIR ROLE IN GENESIS OF TUBULOINTERSTITIAL NEPHROPATHIES

I.A. Utts, N.B. Zaharova, M.L. Kostina

Saratov State Medical University

Nowadays the researchers become more interested in the mechanisms of the intercellular interactions and imbalance of the chemical reactions as the bases of development of any disease. According to the laws of the general pathology,