

**Зарицька М. В.,**

*кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник  
ДУ «Інститут гігієни та медичної екології імені О.Н. Марзеева  
Національної академії медичних наук України»*

## МЕХАНІЗМИ УЧАСТІ ОКСИДУ АЗОТУ У РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

**Анотація.** З урахуванням теоретичних та експериментальних даних про патогенез пошкоджень міокарду основним завданням для теоретичної медицини та клінічної практики є пошук та розробка лікарських препаратів, які знижували б утворення вільних радикалів та запобігали б тривалій шкідливій гіперпродукції оксиду азоту. Це дозволило б запобігти або зменшити деструктивні функціональні та структурні зміни серцево-судинної системи при патології.

**Ключові слова:** оксид азоту, вільні радикали, NO-синтаза, гіпоксія, кардіоміоцити, антиоксиданти, антигіпоксанти.

**Постановка проблеми.** Такі захворювання серцево-судинної системи, як ішемічна хвороба серця (ІХС), гостра серцева недостатність (ГСН), інфаркт міокарду (ІМ) є одними з актуальних проблем сучасної медицини як в Україні, так і за кордоном. Ці захворювання займають одне з перших місць серед причин інвалідності та смертності населення, переважно серед осіб працездатного віку [8, с. 12].

**Стан дослідження.** Одним із основних патогенетичних механізмів в розвитку патології серцево-судинної системи є гіпоксія, яка виникає внаслідок недостатнього забезпечення серцевого м'язу та клітин кровонесних судин киснем, активація перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) внаслідок посиленої генерації вільних радикалів. Потреба у кисні зумовлена станом коронарного кровотоку, який залежить від коронарного тиску, від гемореологічних властивостей крові та від рівня агрегації тромбоцитів. Тривала нестача кисню у коронарному кровоотоці призводить до утворення вільних радикалів кисню, які спричиняють порушення структури та функцій клітин міокарду. Первинними мішенями дії вільних радикалів кисню є мембранні структури клітин, в яких руйнується ліпідний бішар, рецептори, білкові переносники іонів та молекул (мембранні канали), а також вбудовані у мембранні ферменти, зокрема іонні помпи. Порушення цілісності мембрани кардіоміоцитів внаслідок перекисного окислення ліпідів спричиняє цілий каскад подій, що закінчується порушенням структурної цілісності та функціональної здатності кардіоміоцитів [2, с. 13-18]. Збільшення проникності цитоплазматичної мембрани клітин міокарду внаслідок гіпоксичного пошкодження спричиняє збільшення електропровідності, зниження мембранного потенціалу, вихід метаболітів, які можуть бути небезпечними для ферментів міжклітинного матриксу та сусідніх клітин. Так, при серцево-судинних захворюваннях (ССЗ) змінюється активність ферментів, що регулюють сталість та деграда-

цію міжклітинного матриксу, – металопротеїнази, а також через пошкоджену мембрану кардіоміоцитів виділяються токсичні речовини, які здатні зупинити скорочення серцевого м'язу [1, с. 375-376].

**Виклад основного матеріалу.** Збільшення проникності мембран та пригнічення роботи іонних pomp, спричинені пошкоджуючим впливом вільних радикалів, призводять до збільшення концентрації іонів  $\text{Na}^+$  та  $\text{Ca}^{2+}$  у цитоплазмі. В свою чергу, підвищення концентрації цих іонів супроводжується дисбалансом внутрішньої регуляції та активацією деяких гідролітичних ферментів, таких як фосфоліпаза А2 та ендонуклеази. Гідроліз фосфоліпідів мембран під дією фосфоліпази викликає порушення бар'єрних властивостей ліпідного бішару, що призводить до подальшої деструкції клітин та їх незапрограмованої загибелі (некрозу) [3, с. 372-373].

*Оксид азоту як регулятор клітинних функцій за умов патології серцево-судинної системи.* В останні роки з'явилися численні дані про шкідливу роль надлишкової продукції іншого вільного радикалу – оксиду азоту ( $\text{NO}^{\cdot}$ ), який в нормі утворюється в невеликих кількостях, зокрема, в клітинах ендотелію та тромбоцитах внаслідок дії гемзалежного ферменту ендотеліальної конститутивної NO-синтази (eNOS III) і, за фізіологічних умов, є судинним вазодилататором. Але за умов патології внаслідок активації індукцибельної (iNOS II) продукується збільшена кількість оксиду азоту, який при взаємодії з вільними радикалами кисню (супероксид-аніоном) утворює ще більш потужний цитотоксичний радикал – пероксинітрид ( $\text{ONOO}^{\cdot}$ ) [5, с. 22-25; 10, с. 266-277]. Активація iNOS II за умов гіпоксії, спричиненої недостатністю кисню у коронарному кровоотоці при ІМ, в свою чергу, зумовлює збільшення продукції  $\text{NO}^{\cdot}$ , який вступає в реакцію з супероксид-аніоном з подальшим утворенням пероксинітриду, що призводить до порушення функціонування кардіоміоцитів, зменшує здатність міокарду до скорочення [6, с. 84; 12, с. 265-278]. Важлива роль у розвитку та регуляції фізіологічних та патологічних процесів серцево-судинної системи належить оксиду азоту (NO). У синтезі NO з L-аргініну приймають участь NO-синтази (NOS) – гемвмісні циторедуктази. Було показано, що в кардіоміоцитах синтезуються усі три ізоформи NOS: ендотеліальна (eNOS III), нейрональна (nNOS I) та індукцибельна (iNOS II). nNOS I (160 кДа) локалізується у саркоплазматичному ретикулумі та мітохондріях міокарду, а eNOS II (140 кДа) – у кавеолах плазматичної мембрани кардіоміоцитів, і виконує регуляторну функцію [5, с. 22-25; 11, с. 1472-1478]. Індукцибельна NO-синтаза (130 кДа) локалізується

ся в кардіоміоцитах вздовж скорочувальних волокон, у плазматичній мембрані, ядерній оболонці та мітохондріях міокарду. iNOS I може експресуватись у тканинах як конститутивно – за відсутності пошкоджуючих факторів, так і у відповідь на дію патологічних стимулів, у макрофагах, ендотеліоцитах коронарних судин та ендокарду, клітинах гладеньких м'язів та кардіоміоцитах [10, с. 266-277; 13, с. 109-142]. При ІМ у кардіоміоцитах збільшується активність iNOS I і, як наслідок, відбувається накопичення великої кількості NO. Оксид азоту, який продукується внаслідок активації iNOS I в кардіоміоцитах в умовах гіпоксії, взаємодіє з вільними радикалами, зокрема з супероксидацією (O<sup>•2</sup>). Пероксинітрит (ONOO<sup>-</sup>), що утворюється при цьому, спричиняє модифікацію білків, інгібування синтезу і зниження репаративної здатності ДНК, що призводить до деструкції клітин та втрати скорочувальної функції міокарду. З іншого боку, утворення ONOO<sup>-</sup> призводить до різкого підвищення рівня Ca<sup>2+</sup> в цитоплазмі, порушення дихальної функції мітохондрій кардіоміоцитів та порушення скорочувальної функції міокарду. Високий рівень оксиду азоту в мітохондріях кардіоміоцитів разом із підвищенням в них вмісту Ca<sup>2+</sup> перешкоджає поглинанню кисню, призводить до виснаження енергетичних запасів клітини, знижує утворення та утилізацію АТФ, інактивує комплекс I дихального ланцюга [4, с. 645-647].

Всі ці механізми сприяють розвитку патологічних процесів у міокарді: порушенню метаболізму кисню, підвищенню агрегаційної здатності тромбоцитів, проліферації сполучної тканини і, як наслідок, загибелі кардіоміоцитів.

*Застосування лікарських препаратів для корекції гіпоксичного стану при ССЗ.* Для зменшення проявів гіпоксичного ураження міокарду та клітин крові при ССЗ патогенетично обґрунтовано застосовують сучасні лікарські препарати, що являють собою субстрати чи регулятори метаболізму. Провідну роль за екстремністю впливу на фоні генералізованої тканинної гіпоксії займають субстратні антигіпоксанти – глютамінова, аспарагінова амінокислоти, цистеїн та їх солі. Рядом дослідників показано активацію цими сполуками процесів окисного фосфорилування. Віднедавна у якості субстратного антигіпоксанта застосовуються солі бурштинової кислоти – сукцинати, оксидутират натрію – препарат протекторної дії при гіпоксії. Значні успіхи в лікуванні симптомів гіпоксії були досягнуті при застосуванні цитохрому с та персульфату натрію (ПСН). Механізм дії цієї сполуки полягає у посиленні транспорту електронів в порушеному дихальному ланцюгу. В останні роки було застосовано убіхінон (коензим Q), антигіпоксична дія якого виявилась дуже потужною, але за умови попереднього застосування препарату – до появи симптомів гіпоксичного ураження. З урахуванням теоретичних та експериментальних даних про патогенез пошкоджень міокарду корисними можуть бути скавенджери (пастки) для вільних радикалів, антиоксиданти, сполуки, які знижуватимуть активність нейтрофільних гранулоцитів [7, с. 556]. До таких препаратів відносять блокатор 5-ліпоксигенази кверцетин. З огляду на такі властивості кверцетину, як потужна антиоксидантна дія, гальмування активності ряду мембраноструктурних ферментів (особливо ліпоксигеназ), які корегують іонний гомеостаз, було запропоновано використання у якості засобу патогенетичної терапії препарату корвітин

– кверцетин у ін'єкційній формі. В результаті досліджень корвітин було рекомендовано як препарат, який сприяє зменшенню зони некрозу в міокарді, знижує гіперпродукцію оксиду азоту (NO<sup>•</sup>), виявляє ранній гемодинамічний ефект у хворих з ранніми порушеннями функцій міокарду [7, с. 556; 9].

**Висновки.** За останні десятиріччя з'явилась чисельна кількість досліджень, присвячених вивченню ролі оксиду азоту та NO-синтаз у розвитку та регуляції фізіологічних та патологічних процесів. Однак механізми участі деяких ізоформ NO-синтаз, зокрема індукцибельної NOS, у розвитку патології серцево-судинної системи залишаються недостатньо вивченими. Позитивний або негативний вплив активації iNOS на структурно-функціональний стан кардіоміоцитів залежить від кількості оксиду азоту, тривалості його продукції, а також умов, за яких він буде синтезуватись, зокрема, за умов гіпоксії. Для зменшення проявів гіпоксичного ураження міокарду при ССЗ застосовують сучасні лікарські препарати, але механізми участі для багатьох з них є недостатньо або взагалі не з'ясованими. З урахуванням теоретичних та експериментальних даних про патогенез пошкоджень міокарду корисними можуть бути препарати, які знижуватимуть утворення вільних радикалів, запобігатимуть тривалій шкідливій гіперпродукції оксиду азоту. Відтак, основним завданням теоретичної медицини та клінічної практики є пошук та розробка лікарських препаратів, які дозволили б усунути або зменшити деструктивні структурно-функціональні зміни кардіоміоцитів при патології серцево-судинної системи.

#### Література:

1. Бурлака Є.П. Активність NADPH-оксидази та NO-синтази нейтрофільних гранулоцитів хворих на рак шлунка або рак кишечника при курсовому застосуванні церулоплазміну / А.П. Бурлака, Є.П. Сидорик, В.М. Півнюк та ін. // Онкологія. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 375–376.
2. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – № 12. – С. 13–19.
3. Владимиров Ю.А. Дигидрокверцетин (таксифолин) и другие флавоноиды как ингибиторы образования свободных радикалов на ключевых стадиях апоптоза / Ю.А. Владимиров, Е.В. Прокурнина, Е.М. Демин и др. // Биохимия. – 2009. – Т. 74. – вып. 3. – С. 372–379.
4. Гарматина О.Ю. Индуцибельная синтаза оксида азота при патологии сердца / О.Ю. Гарматина, М.Н. Ткаченко, А.А. Мойбенко // Журнал АМН Украины. – 2005. – Т. 11. – № 4. – С. 645–659.
5. Зарицька М.В. Участь різних ізоформ NO-синтази в регуляції метаболізму оксиду азоту при стрептозотоциновому діабеті / М.В. Зарицька, Н.О. Сибірна // Лаб. діаг. – 2001. – № 4. – С. 22–25.
6. Зарицька М.В. Дослідження механізмів участі оксиду азоту у функціонуванні месенджерних систем в умовах патології міокарду / М.В. Зарицька, Ю.І. Губський // Медична хімія. – 2007. – Т. 9. – № 4. – С. 84.
7. Меньщикова Е.Б. / Е.Б. Меньщикова // Монография. В.З. Ланкин, Н.К. Зенков, И.А. Бондарь и др. – М. : Фирма «Слов», 2006. – 556 с.
8. Ольбинская, Л.И. Артериальная гипертензия у больных с высоким сердечно-сосудистым риском: приоритеты в выборе фармакотерапии / Л.И. Ольбинская, Т.Е. Морозова // Лечащий Врач. – 2007. – № 3. – С. 12–18.
9. Пархоменко О.Н. Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липоксигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с коррекцией метаболизма оксида азота / О.Н. Пархоменко, С.М. Кожухов // Український медичний часопис. Актуальні питання клінічної практики. – 2005. – № 2 (46) III – IV.

10. Северин Е.С. Биохимические основы патологических процессов / Под ред. Е.С. Северина // Уч. пособие. – М. : Медицина. – 2000. – 304 с.
11. Alvarez S., Boveris A. Mitochondrial nitric oxide metabolism in rat muscle during endotoxemia // Free Radic. Biol. Med. – 2004. – V.37. – № 9. – P. 1472–1478.
12. Jortani SA, Prabhu SD, Valdes R, Jr. Strategies for Developing Biomarkers of Heart Failure. Clin Chem. 2004 ; 50: 265–278.
13. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // Pharmacol. Rev. – 1991. – 43. – P. 109–142.

**Зарицкая М. В. Механизмы участия оксида азота в развитии патологических процессов сердечно-сосудистой системы**

**Аннотация.** С учетом теоретических и экспериментальных данных о патогенезе повреждений миокарда основной задачей для теоретической медицины и клинической практики является поиск и разработка лекарственных препаратов, которые снижали бы образование свободных радикалов и предотвращали бы длительную повреждающую гиперпродукцию оксида азота. Это по-

зволило бы устранить или уменьшить деструктивные функциональные и структурные изменения сердечно-сосудистой системы при патологии.

**Ключевые слова:** оксид азота, свободные радикалы, NO – синтаза, гипоксия, кардиомиоциты, антиоксиданты, антигипоксанты.

**Zaritskaya M. Mechanisms of nitric oxide participation in the development of pathological processes cardio – vascular system.**

**Summary.** According to theoretical and experimental data on the pathogenesis of myocardial damage a main goal for theoretical medicine and clinical practice is the investigation and development of drugs that would reduce of free radicals formation and prevent long-term harmful overproduction of nitric oxide. This would prevent or reduce the functional and structural disturbances of cardio – vascular system in pathology.

**Key words:** nitric oxide, free radicals, NO – synthase, hypoxia, cardiomyocytes, antioxidants, antihypoxants.