

© Пікас О.Б.

УДК 616-092:577.121

Пікас О.Б.

ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ, ЇХ ЗНАЧЕННЯ У ВИНИКНЕННІ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)**ppikas@ukr.net**

Дане дослідження є фрагментом планових науково-дослідних робіт Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Удосконалення існуючих і розробка нових методів антимікобактеріальної і патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень» (№ державної реєстрації 0102 U 000788), «Поширеність, клінічний перебіг та наслідки лікування туберкульозу серед груп підвищеного ризику захворювання» (№ державної реєстрації 0108 U 003090).

Важливим біологічним медіатором фізіологічних процесів в організмі людини є оксид азоту II (NO) [31, 44, 48, 53], який регулює кров'яний тиск, внутрішньоклітинну сигнальну трансдукцію та антимікробний захист [4, 7].

В утворенні NO основна роль відводиться амінокислоті L-аргінін та оксидазотним синтетазам (Nitric Oxide Synthase – NOS) NOS [23], які знаходяться в ендотелії, міоцитах судин, нейронах, лімфоцитах, нейтрофілах, тромбоцитах, макрофагах, фібробластах і гепатоцитах [11, 17, 46, 47]. Стрес та гіпоксія змінюють активність NOS [57]. Існує кілька NOS: ендотеліальна (e-NOS), конститутивна (c-NOS) та індукційна (індукована) (i-NOS). Ендотеліальна NOS активується під впливом великої кількості кальцію та синтезує ендотеліальний NO, що дифундує у гладком'язові клітини судин [30]. Конститутивна NOS постійно знаходиться в цитоплазмі клітин, є основним фактором захисту організму від інфекції, ішемії, збільшеного тромбоутворення та багатьох інших пошкоджень [51]. При низькій концентрації вільного кальцію c-NOS інактивується. Індукційна NOS (i-NOS) не завжди присутня в клітинах та активність її не залежить від рівня іонів кальцію у клітині [49, 50]. i-NOS синтезує NO тільки при патологічних станах (стрес, серцево-судинні хвороби, пухлини та інші) [14, 15] під впливом глюкокортикоїдів, естрогенів, інтерлейкіну-1 β , γ -інтерферону, α -фактора некрозу пухлини, β -трансформуючого фактора росту, ендотоксинів та цитокінів [38]. Відомо біля 20 клітин, у яких проходить експресія i-NOS, що забезпечує синтез NO судинним ендотелієм і захищає організм від бактерій, вірусів, ракових клітин [45, 55]. У пухлинах є багато i-NOS, яка синтезує NO, що підвищує проникність судин, збільшує доступ поживних речовин до пухлин і прискорює їх ріст [23].

NO має короткий період напівжиття (2–50 сек). У живих організмах NO швидко перетворюється в метаболіти (нітрити чи нітрати), що знижує його токсичну дію. При порушенні процесу утворюється

пероксинітрит (ONOO $^-$), який розпадається на NO $_2$ і гідроксилрадикал (OH $^-$). Пероксинітрит активує процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), утворюючи радикали глутатіону, які з антиоксиданту стають прооксидантом [12, 41]. У тканинах NO існує як вільний радикал, що має сильні ліпофільні (легко дифундує через клітинні оболонки) і гідрофільні (легко переходить у нітрити, нітрати, пероксинітрит і поліокиси азоту) властивості.

При активації NO-системи підвищуються процеси ПОЛ [3], а в тканинах посилюється гіпоксія. Гіпоксія стимулює синтез NO в судинах, його експресію i-NOS, підвищує рівень динітрозильних комплексів заліза та S-нітрозотіолів (депо NO). При тяжкій та хронічній гіпоксії у крові знижується рівень L-аргініну, пригнічується синтез NO та прискорюється його інактивація. При помірній гіпоксії підвищується рівень NO [37].

В ендотелії судин із арахідонової жирної кислоти та амінокислоти L-аргініну утворюється NO і ліпідний простагліцин (ПГ-12). NO утримує низький тиск стінки артерій (дилататорний ефект), а простагліцин стабілізує тромборезистентність ендотелію. При посиленому руйнуванні NO поліморфноядерними лейкоцитами регуляція тонуся блокується.

При стресах NO проявляє захисні властивості та формує швидко і тривалу адаптацію [14, 24], при якій збільшується або знижується продукція NO в органах. При короточасних та імунних стресах кількість NO зростає, при тривалих і тяжких стресах – зменшується. Після адаптації рівень NO відновлюється. Стрес збільшує у крові кількість NO та ендотеліну [48], які впливають на розвиток атеросклерозу та вазоспастичних реакцій і пошкоджують слизову шлунка. При адаптації серця до стресу і фізичного навантаження синтез NO зростає [14].

Короткий період напівжиття NO пояснює важкість його виявлення в біологічних рідинах, тому найчастіше визначають кінцеві метаболіти NO (нітрити/нітрати), кількість яких у крові здорових дорослих осіб дорівнює 10 мкмоль/мл, а в дітей – 25 мкмоль/мл. У літературі відзначено, що в сечі протягом доби рівень нітритів/нітратів не змінюється і не залежить від статі та віку (окрім новонароджених, де кількість їх у сечі вдень – 2-3 нмоль/мл, а вночі – 14-16 нмоль/мл). У крові синтез NO з віком пригнічується (старіння організму): в осіб старших за 75 років його рівень стає меншим (у 3–4 рази), ніж у віці 25–30 років. У крові здорових осіб рівень азоту складає 203 нмоль/мл [38],

у бронхоальвеолярній речовині рівень нітритів/нітратів складає 0,8 нмоль/мл [10].

У пізню секреторну фазу менструального циклу вміст NO у крові вищий, ніж у проліферативну [42]. Естрогени підвищують рівень нітритів/нітратів – у вагітних кількість метаболітів NO більша (зростає із строком вагітності), ніж у не вагітних, а на початку пологової діяльності їх рівень суттєво зменшується [39].

Підвищений рівень NO та його дефіцит є шкідливими для організму. За даними науковців високий рівень NO – це основний фактор у розвитку патологічних станів організму та посилення їх запального процесу [2], де важлива роль відводиться і–NOS та с–NOS. У літературі є суперечності щодо ролі і дії NO на міокард. Деякі автори вважають, що NO є кардіопротектором і зменшує ішемічні ураження міокарда [43]. При серцево-судинній недостатності кількість NO у плазмі крові зростає [4], що пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів, попереджує розвиток атеросклеротичних бляшок та сприяє діастолічному розслабленню міокарда [23]. Значне накопичення NO в організмі пошкоджує судини при цукровому діабеті, що сприяє ускладненню. Підвищений рівень NO пригнічує проліферацію лімфоцитів і макрофагів, збільшує їх апоптоз та сприяє виникненню вторинних імунodefіцитів [53], пухлин, шоку, запальних і аутоімунних захворювань.

Дефіцит NO створює умови для атерогенезу, вазоконстрикції, утворення тромбозів та ішемії. За даними інших авторів – пригнічення синтезу NO позитивно впливає на ступінь пошкодження серця при інфаркті [56]. При підвищеній скорочувальній здатності серця у ньому зростає синтез NO та зменшується потреба в кисні, а при блокаді синтезу NO – збільшується потреба серця в кисні, що існує при його хворобах.

При патологічних змінах серця в кардіоміоцитах з'являється і–NOS, в результаті чого підвищується вміст NO у крові при інфаркті міокарда, міокардиті і кардіоміопатіях [6]. У перший день інфаркту міокарду існує кілька станів NO: пригнічення чи посилення його синтезу та відсутність змін [23]. При пролапсі мітрального клапана у крові дітей зростає рівень метаболітів NO; при ішемічній хворобі серця, хронічній серцевій недостатності та артеріальній гіпертензії синтез NO знижений [5, 15, 35].

NO ініціює апоптоз (стимулює синтез проапоптичного білка p53), що захищає від інфекцій та елімінує мутаційні клітини. За іншими даними літератури NO пригнічує механізм запускання апоптозу [2], порушення якого призводить до виникнення патологічних станів та захворювань. Хронічна гіпоксія і недостатність кровообігу стимулюють апоптоз кардіоміоцитів, де значно зростає NO і сприяє гіпертрофії серця [55].

Високий рівень метаболітів NO існує при ревматоїдному артриті, церебральному васкуліті (у спинномозковій рідині) [32, 36], рівень їх змінюється при вузловій тиреоїдній патології [9] та шизофренії [29]. NO – важливий медіатор сечостатевої, травної і дихальної систем [25, 30, 31]. У літературі відзначено, що при нефритах і міхурно–сечовинному рефлюксу рівень NO у крові знижений, при пієлонефриті (гострому, хронічному) та хронічному гломерулонефриті рівень NO підвищений. При ремісії хронічного гломерулонефриту синтез NO пригнічується [12]. NO стимулює жовчовиділення [18, 34], розслабляє гладенькі м'язи стінок шлунково-кишкового каналу [51] і стравоходу, регулює їх діяльність [12, 23] та впливає на їх слизову [13, 19]. Посилюється екскреція нітритів/нітратів із сечею

при інфекційній діареї [12] в результаті життєдіяльності мікрофлори кишківника [2], при загостренні неспецифічного виразкового коліту і хворобі Крона [23], при яких у слизовій оболонці товстої кишки рівень NO зростає [26]. NO – фактор антистресової стійкості та адаптації організму при виразках шлунка і 12–палої кишки. Пригнічення його синтезу порушує кровообіг у слизовій оболонці та індукує прилипання лейкоцитів до судинного ендотелію [31].

NO властива антимікробна дія [4]. Він пригнічує дію збудників інфекційних хвороб та елімінує їх з організму [1]. Дефіцит NO сприяє розмноженню збудників у клітинах, загостренню хвороби та її хронічному перебігу [4]. При інфекціях посилюється депресія ефектів NO, що істотніше порушує гемодинаміку, пошкоджує ендотелій і дезорганізує тканини. Рівень NO зростає в стінці судин [17] та у волозі видихаючого повітря при сепсисі і запальних інфекційних процесах [1], а при ВІЛ–інфекції – зменшується. Високі концентрації NO діють цитотоксично або цитостатично [4], дефіцит NO у макрофагах – причина незавершеного фагоцитозу та розмноження мікробів у них [1, 45].

У здорових людей активність NOS низька [23]. NO (більше 90 %) утворюється в носовій порожнині, 50–70 % якого самопоглинається і потрапляє в легені. Кількість NO знижена в курців [16] і при фізичному навантаженні здорових осіб та залежить від кліренсу альвеол, серцевого викиду, вентиляції і вмісту кисню у видихнутому повітрі.

NO розслабляє бронхи. Збільшений синтез NO сприяє адекватній бронходилатації та посилює функцію миготливого епітелію бронхів. У порожнині носа, носоглотці та навколоносових пазухах концентрація NO значно вища, ніж у нижніх дихальних шляхах: у бронхах – 3–11 part per billion (ppb) (частин на 1 млрд. молекул води), у порожнині носа і носоглотці – 1000 ppb [16]. У конденсаті повітря, що видихається (КВП) у дітей рівень нітритів/нітратів вищий (2,8 мкмоль/л), ніж у дорослих (1,5 мкмоль/л).

Вивчалися метаболічні перетворення NO при бронхолегеневих захворюваннях [23, 33, 40], при їх адаптації до гіпоксії [24, 37]. Рівень NO знижений у КВП дітей при бронхіальній астмі, а в дорослих він підвищений порівняно із здоровими особами [7]. Рівень NO зростає при загостренні бронхіальної астми та знижується при хронічному бронхіті і прийомі кортикостероїдів. Тяжкий перебіг бронхіальної астми корелює з висчим рівнем NO у КВП і бронхоальвеолярній речовині [16].

При запальних процесах органів дихання у видихаючому повітрі накопичується NO, а в КВП – продукти його метаболізму, що відмічається при бронхіті [15], гострій респіраторній вірусній інфекції та деяких позалегеневих хворобах [57]. Цитокіни та ендотоксини пригнічують активність сNOS, що приводить до спазму дихальних шляхів [38, 47]. При активації процесів ПОЛ NO бере участь в утворенні вільних радикалів, які пошкоджують дихальні шляхи та пригнічують адаптаційні механізми.

Були спроби вивчення NO у фізіотерапії [20, 21, 22]. При активному туберкульозі NO зростає у лейкоцитах [8]. У дітей із поширеними формами туберкульозу рівень нітритів у сироватці крові вищий, ніж при локальних формах [27]. У літературі існують відомості про стан метаболітів NO у хворих на туберкульоз легень (постраждалих і не постраждалих від наслідків аварії на ЧАЕС), також висвітлені питання про зв'язок між

метаболическими змінами NO, ПОЛ та спектром жирних кислот ліпідів крові й КВП у цих пацієнтів. Встановлена роль NO у патогенезі туберкульозу, корекція рівня якого може впливати на ефективність лікування хворих із цим захворюванням [20, 21] та сприяти усуненню запального процесу в бронхах і зменшенню каверн у кілька разів [22].

Висновок. NO бере участь у регуляції багатьох функцій організму, синтезуючи азотвмісні сполуки, які при певних умовах перетворюються знову в NO. Він активує і пригнічує ланцюгові вільнорадикальні

реакції. Надлишкова чи недостатня продукція NO фагоцитами – це причина розвитку і несприятливого перебігу захворювань органів дихання, оскільки NO є фактором неспецифічного захисту організму.

Дослідження NO-системи розширяють і поглиблюють деякі питання патогенезу при багатьох захворюваннях (в тому числі бронхолегеневих, зокрема – туберкульозу), визначають можливість проведення більш цілеспрямованої корегуючої терапії цим хворим, що є важливим і суттєвим у формуванні наслідків та залишкових змін патологічного процесу.

Література

1. Бондаренко В. М. Антимикробная активность оксида азота и ее роль в инфекционном процессе / В. М. Бондаренко, Н. А. Виноградов, В. В. Малеев // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 1999. – № 5. – С. 61–67.
2. Ванин А. Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вестник Российской АМН. – 2000. – № 4. – С. 3–5.
3. Васильева Е. М. Влияние системы L–аргинин–NO на активность АТФ-аз и ПОЛ эритроцитов / Е. М. Васильева, М. И. Баканов, Х. М. Марков // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1999. – Т. 128, № 9. – С. 321–323.
4. Виноградов Н. А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме / Н. А. Виноградов // Антибиот. химиотер. – 1998. – Т. 43, № 2. – С. 24–29.
5. Горобец Н. М. Стабильные метаболиты оксида азота у больных с артериальной гипертензией / Н. М. Горобец, В. К. Серкова // Український терапевтичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 22–24.
6. Зенков Н. К. NO–синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н. К. Зенков, Е. Б. Мельникова, Е. П. Реутов // Вестник Российской АМН. – 2000. – № 4. – С. 30–34.
7. Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме / И. А. Климанов, С. К. Соодаева, А. В. Лисица, А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 30–32.
8. Каминская Г.О. Новые аспекты в изучении метаболических процессов, оказывающих влияние на течение туберкулеза легких / Г. О. Каминская, Р. Ю. Абдуллаев, О. Г. Комиссарова // Туберкулез в России, год 2007 : Материалы VIII российской съезда фтизиатров, 2007, Москва. – Москва, 2007. – С. 102.
9. Комаревцева Е. В. Роль оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста в генезе узловой тиреоидной патологии / Е. В. Комаревцева // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 90–94.
10. Кульчицкий О. К. Система оксиду азота та вік / О. К. Кульчицкий // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 143–144.
11. Кутько І. І. Глутаргін як засіб корекції порушень обміну оксиду азоту в хворих на параноїдну шизофренію з терапевтичною резистентністю / І. І. Кутько, В. М. Фролов, Г. С. Рачкаускас // Український медичний альманах. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 93–96.
12. Майданник В. Г. Метаболізм радикальних форм кисню та оксиду азоту в мітохондріях (огляд літератури) / В. Г. Майданник, Є. А. Бурлака, М. В. Хайтович // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2006. – № 2. – С. 126–137.
13. Максимович Я. С. Роль системи оксиду азоту в динаміці розвитку і загоєння стресіндукованих уражень слизової оболонки шлунка щурів / Я. С. Максимович, О. В. Дробінська, Л. І. Остапченко // Медична хімія / Medical Chemistry. – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 5–10.
14. Манухина Е. Б. Стресс – лимитирующая система оксида азота / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 10. – С. 1292–1293.
15. Манухина Е. Б. Роль окиси азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога / Е. Б. Манухина, Н. Ю. Малышев // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 5. – С. 55–63.
16. Невзорова В. А. Роль окиси азота в регуляции легочных функций / В. А. Невзорова, М. В. Зуга, Б. И. Гельцер // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 69, № 3. – С. 68–73.
17. Оксид азота, гемоглобин и лазерное облучение / А. Н. Осипов, Г. Г. Борисенко, К. Д. Казаринов, Ю. А. Владимиров [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2000. – № 4. – С. 48–52.
18. Олещук О. М. Оксид азоту та жовчовиділення / О. М. Олещук // Вісник наукових досліджень. – 2012. – № 2. – С. 85–88.
19. Омельченко О. Є. Роль оксиду азоту в зниженні захисної слизової оболонки шлунка за умов гострого стресу в щурів з різним типом реагування / О. Є. Омельченко // Медична хімія / Medical Chemistry. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 80–82.
20. Пікас О. Б. Стан оксиду азоту (II) у плазмі крові ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС, хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень / О. Б. Пікас // Галицький лікарський вісник. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 54–55.
21. Пікас О. Б. Роль Оксиду азоту (II) і гіпоксії в розвитку фіброзно-кавернозного туберкульозу легень / О. Б. Пікас // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 63–66.
22. Предварительные результаты применения оксида азота во фтизиатрии / Н. Е. Чернеховская, Б. Д. Свистунов, А. С. Свистунов [и др.] // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 10–14 ноября 2003 г., Санкт–Петербург. – Москва, 2003. – С. 295.
23. Ремизова М. И. Роль оксида азота в норме и при патологии / М. И. Ремизов // Вестник службы крови России. – 2000. – № 2. – С. 53–57.
24. Роль оксиду азоту в реакції адаптації до гіпоксії у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / В. І. Блажко, В. В. Єфимов, Т. Н. Бондар, І. В. Талай // Український терапевтичний журнал. – 2005. – № 2. – С. 52–55.
25. Роль оксида азота и эндотелиальной дисфункции в генезе респираторных нарушений при бронхиальной астме у детей / А. И. Рывкин, Е. Н. Андрианова, Т. Г. Решетова, Н. С. Побединская // Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 13–17.
26. Савка Т. М. Вплив меланіну на активність NO – синтазної системи та процеси ліпопероксидації за умов експериментального ульцерогенного коліту / Т. М. Савка // Практична медицина. – 2009. – № 2. – С. 64–69.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

27. Сиренко И. А. Особенности L – аргининзависимого синтеза азота у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / И. А. Сиренко, С. А. Шматько // Украинський пульмонологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 63–65.
28. Сомова Л. М. оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77–80.
29. Фролов В. М. Характеристика обміну оксиду азоту в імунікомпетентних клітинах при параноїдній шизофренії з терапевтичною резистентністю / В. М. Фролов, І. І. Кутько, Г. С. Рачкаускас // Український медичний альманах. – 2007. – Т. 10, № 1. – С. 162–172.
30. Ященко Ю. Б. Метаболіти оксиду азоту як діагностичний маркер легеневої ендотеліальної дисфункції при гострому ураженні легенів у новонароджених / Ю. Б. Ященко // Перинатология и педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 26–30.
31. Abraham P. Nitro–Arginine Methyl Ester, A Non–Selective Inhibitor of Nitric Oxide Synthase Reduces Ibuprofen–Induced Gastric Mucosal injury in the rat / P. Abraham, K. Indirani, K. Desigamani // Digestive diseases and sciences. – 2005. – Vol. 50. – P. 1632–1640.
32. Christopherson K. S. Nitric oxide in excitable tissues : physiological roles and disease / K. S. Christopherson, D. S. Bred // J. Clin Invest. – 1997. – Vol. 100. – P. 2424–2429.
33. Clini E. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patient with cor pulmonale / E. Clini, G. Cremona, M. Campana // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 446–450.
34. Chronic administration of aminoguanidine reduces vascular nitric oxide production and attenuates liver damage in bile ductligates rats / Chang–Li Wei, Wei–Min Hon, Kang–Hoe Lee, Hoon–Eng Khoo // Liver International. – 2005. – Vol. 20, 1.3. – P. 645–656.
35. Decreased renal expression of nitric oxide synthase isoforms in adrenocorticotropin–induced and corticosterone–induced hypertension / Y. K. Lou, C. Wen, M. Li [et al.] // Hypertension. – 2001. – Vol. 37. – P. 1164–1170.
36. Elevated nitric oxide production in patients with primary Sjogren’s syndrome / A. Wanchu, M. Khullar, A. Sud, P. Bambery // Clin. Rheumatol. – 2000. – Vol. 19, № 5. – P. 360–364.
37. Endotheliumderived nitric oxide regulates systemic and pulmonary vascular resistance during acute hypoxia in humans / M. Blitzer, E. Loh, M. Roddy [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 28. – P. 591–596.
38. Endotoxin stimulates nitric oxide production in the paraventricularis nucleus of the hypothalamus through nitric oxide synthase. Correlation with hypothalamo–pituitary–adrenal axis activation / R. M. Uribe, S. Lee, C. Rivier [et al.] // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P. 5971–5981.
39. Increased expression of nitric oxide synthase in the myometrium of the pregnant rat uterus / R. K. Riemer, C. Buscher, R. K. Bansal [et al.] // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272. – № 6. – P. 1008–1015.
40. Increased exhaled nitric oxide in chronic bronchitis : Comparison with asthma and COPD / F. M. Delen, J. M. Sippel, M. L. Osborne [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 117. – № 3. – P. 695–701.
41. Goldstein S. The chemistry of peroxynitrite: implications for biological activity / S. Goldstein // Methods Enzymol. – 2008. – Vol. 436. – P. 49–61.
42. Kharitonov S. A. Peak expiratory nitric oxide differences in men and women: Relation to the menstrual cycle / S. A. Kharitonov, R. B. Logan–Sinclair, C. M. Busset // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 72. – P. 243–245.
43. L–arginine reduces endothelial inflammation and myocardial stunning during ischemia reperfusion / D. Engelman, M. Watanabe, N. Maulik [et al.] // 4 th Congress of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Europe Region, June 27–30 2007, Riga. – Riga, 2007. – P. 82.
44. Lowenstein C. I. Nitric oxide : a physiologic messengers / C. Y. Lowenstein, I. L. Dinerman, S. H. Snyder // Ann. Int. Med. – 2004. – Vol. 120. – P. 227–237.
45. Mechanisms of nitric oxide synthesis and action in cells / V. Arzumian, E. Stankevicius, A. Laukeviciene, E. Kevelaitis // Medicina. – 2003. – Vol. 39, № 6. – P. 535–541.
46. Nathan C. Regulation of biosynthesis of nitric oxide / C. Nathan, Q. W. Xie // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 13725–13728.
47. Nijkamp F. P. Nitric oxide and bronchial hyperresponsiveness / F. P. Nijkamp, G. Folkerts // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. – 1995. – Vol. 329. – № 1. – P. 81–96.
48. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans / N. M. Dietz, Y. M. Rivers, S. E. Effener [et al.] // J. Physiol. – 1994. – Vol. 480, Pt. 2. – P. 361–368.
49. Nitric oxide synthesis in the lung : regulation by oxygen through a kinetic mechanism / R. A. Dweik, D. Laskowski, H. M. Abu – Soud [et al.] // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 101. – P. 660–666.
50. Proteolytic cleavage of inducible nitric oxide synthase (i–NOS) by calpain / G. Walker, J. Pfeilschifter, U. P. Otten, U. Kunz // J. Biochim. Biophys. Acta. – 2001. – Vol. 1568. – P. 216–224.
51. Role of inducible nitric oxide synthase in the development and healing of experimentally induced gastric ulcers / M. Tatemichi, T. Ogura, N. Sakurazawa [et al.] // Int. J. Exp. Path. – 2003. – Vol. 84. – P. 213–220.
52. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin–induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et al.] // Life Sciences. – 2007. – Vol. 80. – P. 329–336.
53. Singh S. Nitric oxide, the biological mediator of the decade : fact or fiction? / S. Singh, T. W. Evans // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol. 10. – P. 699–707.
54. Sarih M. Nitric oxide synthase induced macrophage death by apoptosis / M. Sarih, V. Souvannavong, A. Adam // Biochim. Biophys. Res. Comm. – 1999. – Vol. 193. – № 3. – P. 503–507.
55. Schaul P. W. Prolonged in vivo hypoxia enhances nitric oxide synthase type 1 and type III gene expression in adult rat lung / P. W. Schaul, A. J. North, T. S. Brannon // Am. J. Res. Cell. Mol. Biol. – 1995. – Vol. 13. – P. 167–174.
56. Stein B. Increased expression of constitutive nitric oxide synthase III, but not inducible nitric oxide synthase II, in human heart failure / B. Stein, T. Eschenhaden // J. Am. Coll. Cardiol. – 1998. – Vol. 32, № 5. – P. 1179–1186.
57. Sustained inhibition of nitric oxide by G–nitro–L–arginine improves myocardial function following ischemia / reperfusion in isolated perfused rat heart / S. A. Naseem, M. C. Kontos, P. S. Rao [et al.] // J. Mol. Cell Cardiol. – 1995. – Vol. 27, № 1. – P. 419–426.

УДК 616-092:577.121

ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ, ЇХ ЗНАЧЕННЯ У ВИНИКНЕННІ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

Пікас О.Б.

Резюме. Показано значення оксиду азоту II (NO) в організмі людини, як біологічного медіатора фізіологічних процесів. NO регулює тиск крові, внутрішньоклітинну сигнальну трансдукцію та антимікробний захист. В утворенні NO основна роль відводиться амінокислоті L-аргінін та оксидазотним синтетазам (Nitric Oxide Synthase – NOS) NOS. NOS знаходиться в ендотелії, міоцитах судин, нейронах, лімфоцитах, нейтрофілах, тромбоцитах, макрофагах, фібробластах і гепатоцитах.

NO утримує низький тонус стінки артерій, підвищує проникність судин при пухлинах, збільшує до них доступ поживних речовин і прискорює ріст пухлин. При посиленому руйнуванні NO регуляція тонуся блокується. При тяжкій та хронічній гіпоксії у крові знижується рівень L-аргініну і пригнічується синтез NO, при помірній гіпоксії рівень NO підвищується. При стресах NO проявляє захисні властивості та формує швидко і тривалу адаптацію. Підвищений рівень NO та його дефіцит є шкідливими для організму. Значне накопичення NO в організмі пошкоджує судини при цукровому діабеті та сприяє ускладненням. Дефіцит NO створює умови для атерогенезу, вазоконстрикції, утворення тромбозів та ішемії. NO – важливий медіатор сечостатевої, травної і дихальної систем, стимулює жовчовиділення, розслабляє гладенькі м'язи стінок шлунково-кишкового каналу і стравоходу та регулює їх діяльність.

NO бере участь у регуляції багатьох функцій організму людини, активує і пригнічує ланцюгові вільнорадикальні реакції. NO є фактором неспецифічного захисту організму. Надлишкова чи недостатня продукція NO фагоцитами – причина розвитку і несприятливого перебігу захворювань органів дихання.

Ключові слова: оксид азоту, нітрати, нітрити, оксид азотні синтетази.

УДК 616-092:577.121

ОСОБЕННОСТИ ДЕЙСТВИЯ ОКСИДА АЗОТА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА, ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Пікас О.Б.

Резюме. Показана значення оксида азоту II (NO) в організмі людини, як біологічного медіатора фізіологічних процесів. NO регулює тиск крові, внутрішньоклітинну сигнальну трансдукцію та антимікробну захист. В утворенні NO основна роль належить амінокислоті L-аргінін і оксидазотним синтетазам (Nitric Oxide Synthase - NOS) NOS. NOS знаходиться в ендотелії, міоцитах судин, нейронах, лімфоцитах, нейтрофілах, тромбоцитах, макрофагах, фібробластах і гепатоцитах.

NO удерживает низкий тонус стенки артерий, повышает проницаемость сосудов при опухолях, увеличивает к ним доступ питательных веществ и ускоряет рост опухолей. При усиленном разрушении NO регуляция тонуся блокируется. При тяжелой и хронической гипоксии в крови снижается уровень L-аргинина и подавляется синтез NO, при умеренной гипоксии уровень NO повышается. При стрессах NO проявляет защитные свойства, формирует быструю и длительную адаптацию. Повышенный уровень NO и его дефицит вредные для организма. Значительное накопление NO в организме повреждает сосуды при сахарном диабете и способствует осложнениям. Дефицит NO создает условия для атерогенеза, вазоконстрикции, образования тромбозов и ишемии. NO - важный медиатор мочеполовой, пищеварительной и дыхательной систем, стимулирует желчеотделение, расслабляет гладкие мышцы стенок желудочно-кишечного тракта и пищевода и регулирует их деятельность.

NO участвует в регуляции многих функций организма человека, активует и подавляет цепные свободнорадикальные реакции. NO является фактором неспецифической защиты организма. Избыточная или недостаточная продукция NO фагоцитами – причина развития и неблагоприятного течения заболеваний органов дыхания.

Ключевые слова: оксид азота, нитраты, нитриты, оксид азотные синтетазы.

UDC 616-092:577.121

Features Action of Nitric Oxide and its Metabolites in Human Body, their Importance in the Pathological Processes Development

Пікас О.Б.

Abstract. Nitric oxide II (NO) is an important biological mediator of physiological processes of the human body that regulates blood pressure, intracellular signal transduction and antimicrobial protection. In the formation of NO basic role is given to amino acid L-Arginine and nitrogen oxide synthetases (Nitric Oxide Synthase - NOS) NOS. NOS is located in the endothelium, vascular myocytes, neurons, lymphocytes, neutrophils, platelets, macrophages, fibroblasts and hepatocytes.

Endothelial NOS synthesizes endothelial NO, that diffuses into smooth muscle cells of blood vessels. Constitutive NOS is the main factor in protecting the body from infection, ischemia, of increased thrombosis and many other damage. Inducible NOS synthesizes NO only in pathological states (stress, cardiovascular disease, cancer and others). NO increases the permeability of blood vessels at tumors, increases access them nutrients and accelerates the growth of tumors. NO has a short half-life (2-50 seconds). In living organisms NO rapidly converted to metabolites (nitrites or nitrates), that reduces its toxic action. When activated NO-system grows process of LPO.

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

NO maintains low tonus walls of the arteries (creates dilatation effect). With intensified destruction NO tone regulation blocked. Hypoxia stimulates the synthesis of NO in blood vessels. In severe and chronic hypoxia decreases blood levels of L-arginine and inhibited the synthesis of NO, at moderate hypoxia level of NO increases. When stresses NO manifests protective properties and forms the quick and long adaptation. In the short amount and immune of stresses quantity NO, increases during long and severe stresses - is reduced. After adapting the level of NO is restored.

Elevated level of NO and its deficit is harmful to the body. NO is cardioprotectors and reduces ischemic myocardial injury. With cardiovascular failure in blood plasma increases the number of NO, which inhibits thrombocytes aggregation and adhesion, prevents the development of atherosclerotic plaques and promotes diastolic myocardial relaxation. Significant accumulation of NO in the body damages the blood vessels in diabetes and contributes to complications. Elevated level of NO inhibits proliferation of lymphocytes and macrophages, and increases their apoptosis contributes emergence of the secondary immunodeficiency, tumors, shock, inflammatory and autoimmune diseases.

NO deficiency creates conditions for atherogenesis, vasoconstriction, formation of thrombosis and ischaemia. NO - an important mediator urinary, digestive and respiratory systems. The level of NO in the blood is reduced when nephritis. Elevated level of NO are acute and chronic pyelonephritis, chronic glomerulonephritis (with its synthesis is inhibited remission). NO stimulates bile secretion, relaxes smooth muscle walls of the gastrointestinal tract and esophagus and regulates their activities. Inflammation in the bronchi, acute respiratory viral infection and some extrapulmonary disease increase the level of NO metabolites in exhaled air and condensate in it. The level of NO increases during exacerbations of asthma and reduced when administered corticosteroids. Heavier course of asthma correlates with higher level of condensate NO in exhaled air and bronchoalveolar substance.

Conclusion. NO is involved in the regulation of many functions of the human body. It activates and inhibits free radical chain reactions. NO is a factor of non specific protection of an organism against bacteria incoming. Excess or insufficient production of NO by phagocytes - this reason of development and adverse flow respiratory diseases.

Keywords: nitric oxide, nitrates, nitrites, nitric oxide synthases.

Рецензент – проф. Дорошенко В.О.

Стаття надійшла 07.06.2015 р.