

В.А. Костенко, И.В. Батухина, А.А. Левков, Е.П. Локес, Б.А. Луценко, Е.П. Оренчук,
Л.В. Скотникова, Н.А. Соболева, А.Н. Фартушная, А.В. Щишов

Не только концентрация, но и происхождение оксида азота определяет его патогенетическую или саногенетическую роль

Украинская медицинская стоматологическая академия, кафедра патофизиологии, г. Полтава

Ключевые слова: синдром избыточного образования оксида азота • NO-синтазы • нитратная интоксикация • метаболизм

За многообразие биологических эффектов оксид азота нередко называют "многоликим Янусом" в мире физиологически активных соединений, или же сравнивают с героем повести Р.Л.Стивенсона "Странная история доктора Джекилла и мистера Хайда" (патогенные эффекты NO ассоциируются с превращением доброго лица доктора Джекилла в злобную физиономию мистера Хайда).

Известна роль NO как важного физиологического регулятора функций организма и метаболизма клеток. Тем не менее оксид азота является мощным повреждающим агентом, проявляет прооксидантные и апоптотические свойства, угнетает биоэнергетические и репаративные процессы.

Развитие патогенных эффектов NO справедливо связывают с увеличением его концентрации в тканях, возможностью образования более токсичных производных (пероксинитрита, диоксида азота и др.). В этой связи нами была обоснована необходимость выделения понятия "синдром избыточного образования оксида азота" [Костенко В.А. и соавт., 2004].

Однако при моделировании различных патологических процессов (пептическая язва желудка, острая тонкокишечная непроходимость, холестериновый и пероксидный атероартериосклероз и др.), протекающих на фоне увеличения образования NO в организме (модель хронической интоксикации нитратом натрия), нами были отмечены неоднозначные эффекты NO, образующегося из различных источников (в ходе ферментативного и неферментативного восстановления нитрат- и нитрит-ионов, активности индуцибельных и конституциональных NO-синтаз).

Цель работы – изучение сочетанного действия на окислительные процессы в тканях оксида азота различного происхождения при воспроизведении различных патологических процессов на фоне избыточного образования NO из экзогенного предшественника (модель хронической интоксикации нитратом натрия).

В условиях моделирования холестеринового атеросклероза на фоне хронической интоксикации нитратом натрия мы выявили, что в тканях аорты хомяков значительно увеличивается продукция супероксидного анион-ради-

кала (O_2^-) микросомальной и митохондриальной электронно-транспортными цепями. При этом введение селективного ингибитора индуцибельной NO-синтазы (iNOS) аминуганидина снижает продукцию O_2^- митохондриальной электронно-транспортной цепью. В то же время, введение неселективного ингибитора NOS L-NAME повышает ее. Складывается парадоксальная ситуация. С одной стороны, повышенная функциональная активность iNOS благоприятствует продукции дополнительного количества NO. С другой стороны, угнетение всех NOS, наоборот, повышает продукцию O_2^- митохондриями.

Эти данные дают основания предположить, что NO, вырабатываемый конституциональными NOS, в отличие от продуцирующегося iNOS, способен снижать продукцию O_2^- митохондриальной электронно-транспортной цепью.

Выявлена существенная роль NO-синтазного пути образования оксида азота и при моделировании и другой патологии на фоне хронической интоксикации нитратом натрия, что сопровождается образованием существенно большего количества NO по сравнению с NOS. Так, при моделировании пептической язвы желудка в эксперименте на белых крысах на фоне хронической интоксикации нитратом натрия (90 суток) выявлено, что введение ингибитора iNOS (аминуганидина) достоверно уменьшает число язв. В то же время, назначение неселективного ингибитора NOS (L-NAME) не приводит к достоверным изменениям этого показателя, что, возможно, связано с протекторным действием NO, вырабатываемым конституциональными NOS.

Таким образом, в условиях продукции большого количества NO нарушение выработки даже сравнительно незначительных концентраций оксида азота NO-синтазами может иметь принципиальное патогенетическое значение. Можно предположить существования механизма, по которому клетки "распознают" не только молекулярное строение, но и происхождение NO – будь то продукт нитроредуктазных реакций или определенных NO-синтазных систем (индуцибельной или конституциональной NOS).