

36. *Kaysen GA*. Hyperlipidemia of chronic renal failure. *Blood Purific.* 1994; Vol.12; 1: 60–67.
37. *Kopple JD, Blumenkrantz MJ, Jones MR*. et al. Plasma amino acid levels and amino acid losses during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 1982; 36: 395–402.
38. *Kopple JD, Blumenkrantz MJ*. Nutritional requirements for patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1983; 24 suppl. 16: S295–S302.
39. *Krediet RT, Zuyderbondt FMJ, Boeschoten EW, Arisz L*. Peritoneal permeability to proteins in diabetic and non-diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron.* 1986; 42: 133–140.
40. *Kurtz SB, Wong VH, Anderson CF*. et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Three years experience at the Mayo Clinic. *Mayo Clin. Proc.* 1983; 58: 633–639.
41. *Lacour B, Druke T*. Lipid metabolism and endocrine disturbances in uremia. *Textbook of nephrology*. Ed. Massery S.G., Glasscock R.J. 3-rd Ed. 1995; Vol.2; 2025.
42. *Lindholm B, Bergstrom J*. Nutritional requirements of peritoneal dialysis patients. *Textbook of peritoneal dialysis*. Ed. Gokal R, Nolph K.D. 1-st Ed. 1994; 443–472.
43. *Lindholm B, Bergstrom J*. Protein and amino acid metabolism in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis CAPD. *Clin. Nephrol.* 1988; 30: suppl. 1. 859–S63.
44. *Mistry CD, Gokal R*. New osmotic agents for peritoneal dialysis: where we are and where we're going. *Semin. Dial.* 1990; 4: 9–12.
45. *Mitch WE, Klabr S*. *Handbook of nutrition and the kidney*. 3-d Ed. NY. 1998; 384.
46. *Nolph KD, Sorkin MN, Rubin J*. et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Three-year experience at one center. *Ann. Intern. Med.* 1980; 92: 609–613.
47. *Oren A, Wu G, Anderson GH*. et al. Effective use of amino acid dialysate over four weeks in CAPD patients. *Perit. Dial. Bull.* 1983; 3: 66–73.
48. *Oreopoulos DG, Khanna R, McCready W*. et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in Canada. *Dial. Transplant.* 1980; 9: 224–226.
49. *Schilling H, Wu G, Petit J*. et al. Nutritional status of patients on long-term CAPD. *Perit. Dial. Bull.* 1985; 5: 12–18.
50. *Schreiber MJ*. Clinical tools for assessing the adequacy of peritoneal dialysis /nephrology update/. Cleveland Clinic Foundation. 1990; 1–4.
51. *Spiegel DM, Anderson M, Campbell U*. et al. Serum albumin: A marker for morbidity in peritoneal dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1993; 21: 26–30.
52. *Struik DG, Krediet RT, Koomen G.C.M*. et al. The effect of serum albumin at the start of CAPD on patient survival. *Perit. Dial. Int.* 1994; 14: 121–126.
53. *Teehan BP, Schleifer CR, Brow JM*. et al. Urea kinetic analysis and clinical outcome on CAPD. A five year longitudinal study. *Adv. Perit. Dial.* 1991; 6: 181–185.
54. *Traneous A, Heimburger O, Lindholm B*. et al. Six years experience of CAPD at one centre: a survey of major findings. *Periton. Dial. Int.* 1988; 8: 31–41.
55. *Tsukamoto Y, Wakabayashi Y, Okubo M*. et al. Abnormal lipid profiles at various stages of uremia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1989; Vol.4; Suppl. 3. 142–145.
56. *Vennegoor M*. ed. Nutrition for patients with renal failure. EDNTA-ERCA Publication. 1986; 184.
57. *Verger C, Larpent L, Dumontent M*. Prognostic value of peritoneal equilibration curves EC in CAPD patients. In: Maher J.F, Winchester J.F. eds, *Frontiers in peritoneal dialysis* Field Rich and Assoc., Inc., NY. 1986; 88–93.
58. *Williams P, Kay R, Harrison J*. et al. Nutritional and anthropometric assessment of patients on CAPD over one year: Contrasting changes in total body nitrogen and potassium. *Perit. Dial. Bull.* 1981; 1: 82–87.
59. *Young GA, Brownjohn AM, Parsons FM*. Protein losses in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol.* 1987; 45: 196–201.
60. *Young QA, Kopple JD, Lindholm B*. et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study. *Am. J. Kidney Dis.* 1991; 17: 462–471.

Физиологическая роль оксида азота в организме (Часть 1)

¹ А.В. Малкоч, ² В.Г. Майданник, ³ Э.Г. Курбанова

¹ Кафедра детских болезней № 2 РГМУ, Москва.

² Кафедра педиатрии № 4 Национального медицинского университета, Киев.

³ Отдел нефрологии Московского НИИ ПЦХ МЗ РФ

The Physiological Role Of Nitric Oxide In Organism

A.V. Malkoch, V.G. Maidannik, E.G. Kurbanova

Ключевые слова: оксид азота – физиологическая роль, L-аргинин, и-ГМФ, синтаза оксида азота.

Оксид азота (NO) является одним из наиболее важных биологических медиаторов, который вовлечен в множество физиологических и патофизиологических процессов. Он представляет собой уникальный по своей природе и механизмам действия вторичный мессенджер в большинстве клеток организма. В частности,

оксид азота участвует в реализации многих важных физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц, состояние памяти и др., а также некоторых патологических процессов [20, 22, 24, 36]. Важная роль окси-

Адрес для переписки: 127412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2, Отдел нефрологии Московского НИИ ПЦХ МЗ РФ
Телефон: 483-21-92. Малкоч Андрей Викторович

да азота в многочисленных биологических процессах в организме явилась основанием для того, чтобы назвать NO в 1991 году Молекулой Года [7, 18].

В 1980 г. Furchgott и Zawadzki впервые описали релаксацию кусочков аорты с интактным эндотелием в ответ на ацетилхолин (АХ). Это свидетельствовало о присутствии вещества, выделяемого эндотелиальными клетками и влияющего на миоциты. Вещество было названо эндотелий-зависимым релаксирующим фактором (EDRF) [10]. Было показано, что EDRF посредством активации растворимой гуанилатциклазы (ГЦ) и последующего синтеза вторичного мессенджера циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов [10]. Позже Palmer et al. [28] идентифицировали EDRF как NO, который продуцируется эндотелиальными клетками.

Биохимия и свойства оксида азота

Термином «оксид азота» (или «окись азота») обозначается восстановленная форма монооксида азота (NO) с периодом полураспада от 2 до 30 с [20, 21]. NO представляет собой растворимый в воде и жирах бесцветный газ с уникальными физиологическими свойствами. В химическом отношении NO представляет собой маленькую липофильную молекулу, состоящую из одного атома азота и одного атома кислорода и имеющую непарный электрон, что превращает ее в высоко реактивный радикал, свободно проникающий через биологические мембраны и легко вступающий в реакции с другими соединениями [20, 21].

В организме NO синтезируется клетками из аминокислоты L-аргинин [25, 39]. Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтазой (NOS), которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина (рис. 1).

В настоящее время идентифицированы три изоформы NOS, которые названы согласно с тем типом клеток, где они были впервые обнаружены [8]: NOS-1 – нейрональная (nNOS) или мозговая (bNOS); NOS-2 – индуцибельная (iNOS) или макрофагальная (mNOS); NOS-3 – эндотелиальная (eNOS). Изоформы NOS являются продуктами различных генов. Ген первой из них расположен в 7-й, второй – в 12-й и третий – в 17-й хромосомах [1].

Хотя все изоформы NOS катализируют образование NO, каждая из них имеет свои особенности как в механизмах действия и локализации, так и в биологическом значении для организма. Поэтому указанные изоформы принято также подразделять на конститутивную (сNOS) и индуцибельную (iNOS) синтазы оксида азота.

Конститутивная NOS (сNOS), которая включает две изоформы (NOS-1 и NOS-3), постоянно находится в цитоплазме (то есть является ингредиентной), зависит от концентрации кальция и кальмодулина, а также способствует выделению небольшого количества NO на короткий период в ответ на рецепторную и физическую стимуляцию. Фермент существенно инактивируется при низких концентрациях свободного кальция и максимально активен при его содержании около 1 мМ. NO, образующийся под влиянием сNOS, действует как переносчик в ряде физиологических ответов [8, 26, 39].

Что касается особенностей локализации, то nNOS, как было установлено, в большом количестве присутствует в нейронах, эндотелиальных клетках, в том числе эндотелии эфферентной артериолы почек, в тромбоцитах, тасула дэнса, в незначительном количестве в толстой восходящей части петли Генле и других тубулярных сегментах и, возможно, в нисходящей vasa recta, а также в мозговом слое надпочечников, скелетных мышцах и др. [3, 16]. eNOS локализуется в больших количествах в эндотелии и, в частности, в тромбоцитах, интерлобулярной и афферентной артериолах, эфферентной

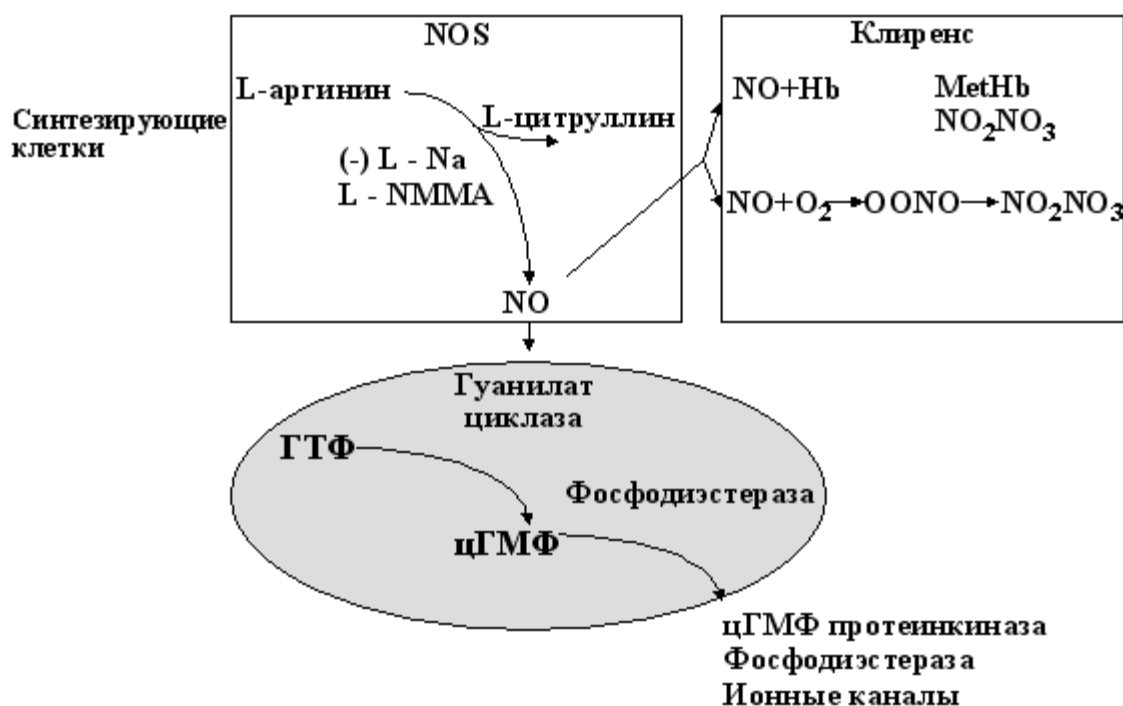


Рис. 1. Синтез и метаболизм оксида азота

артериоле, возможно, в нисходящей *vasa recta*, а также в гломерулах, мезангиальных клетках и др. [3, 8].

Хотя eNOS является мембранно-связанной, а nNOS – цитозольной, механизм их действия сходен и состоит в следующем. Ca^{2+} под влиянием определенных стимулов (ацетилхолин, гистамин, 5-окситриптамин, глутамат и др.) входит в клетку, где связывается в единый комплекс с кальмодулином в цитозоле. Комплекс Ca -кальмодулин выступает как кофактор и активирует NOS. Под влиянием ингредиента NOS образуются очень малые количества NO, которые измеряются пикомолями [35], но, продуцируемый под влиянием этих изоформ NOS, осуществляет, главным образом, местную регуляцию, действуя в стандартных условиях. NO активирует клеточный фермент гуанилатциклаза (ГЦ), что приводит к образованию циклического гуанозина монофосфата (цГМФ), который и опосредует все эффекты NO. Будучи липофильной молекулой, NO легко диффундирует через клеточные мембраны и проникает в соседние клетки (например, из эндотелиальных в миоциты сосудов), где образующийся цГМФ снижает уровень свободного Ca и активирует киназу легкой цепи миозина, вызывая дилатацию сосуда.

NO может также активировать натрий-калиевый насос наружной клеточной мембраны, что приводит к ее гиперполяризации. Именно этот механизм приводит к дилатации сосуда при увеличении тока крови и напряжения (например, пульсового) сосудистой стенки.

NO, продуцируемый под влиянием nNOS и eNOS, при некоторых формах патологии, наряду с регуляторным, оказывает и протективное (защитное) действие.

Индукцибельная NOS, которая представлена NOS-2, появляется в клетках только после индукции их бактериальными эндотоксинами и некоторыми медиаторами воспаления. В частности, этот процесс может провоцироваться бактериальными липополисахаридами, некоторыми эндотоксинами и цитокинами, такими как интерлейкин-1, интерлейкин-2, γ -интерферон, фактор некроза опухоли и др. [4, 13, 27].

В клетках, находящихся в покое, iNOS обычно не определяется, но после индукции появляется в макрофагах, нейтрофилах, мезангии, клетках эпителия канальцев почки, эндотелии афферентной артериолы и других почечных сосудов, в клетках капсулы клубочка, мышечных клетках сосудистой стенки, сердца, матки, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, в купферовских клетках, гепатоцитах, клетках макро- и микроглии и др. Функциональная активность ее не зависит от поступления ионов Ca^{2+} в клетку, поэтому она называется кальций-независимой, а активация сопровождается повышением генной транскрипции [4, 8, 13, 27].

Количество NO, образующегося под влиянием iNOS, может варьировать и достигать больших цифр (наномоль). При этом продукция NO сохраняется длительное время. Именно iNOS и образующийся под ее влиянием NO играют главную роль в подавлении активности бактериальных и опухолевых клеток путем блокирования некоторых их ферментов, в развитии артериальной гипертензии, нарушении процессов перекисного окисления липидов, в развитии и поддержании других патологических процессов, особенно в почке [14].

В синтез NO посредством NOS включаются, по край-

ней мере, шесть важнейших кофакторов: никотинамид-адениндинуклеотидфосфат (НАДФ-Н), флавинадениндинуклеотид (ФАД), флавиномононуклеотид (ФМН), тетрагидробиоптерин, гем- и кальмодулин. NO может вступать в реакцию с гемической группой гемоглобина, как и с другими гемсодержащими протеинами и ферментами, образуя при этом метгемоглобин, который можно рассматривать как транспортную форму оксида азота [15, 26].

Биологическая активность NO стимулируется некоторыми агонистами, включая L-аргинин, АХ, брадикинин и др. [14]. Но синтез NO является регулируемым процессом и может тормозиться различными аналогами L-аргинина, которые являются конкурентными ингибиторами NOS. При этом N-омега-циклопорил-L-аргинин является селективным ингибитором cNOS, в то время как аминокетидин – iNOS [2]. Некоторые другие аналоги L-аргинина, такие как N-монометил-L-аргинин (L-NMMA), N-нитро-L-аргининметилловый эфир (L-NAME), N-нитро-L-аргинин (L-NNA) способны тормозить выработку NO обоими ферментами [33]. Выработка NO может также замедляться или прекращаться под влиянием гемопротеинов, метиленового голубого, супероксид радикалов, этанола, глюкокортикоидов, индометацина [2].

Особое значение в рассмотрении физиологической роли NO имеет вопрос регуляции активности NO-синтазы. Конститутивные (ингредиентные) формы NOS (eNOS и nNOS) регулируются уровнем внутриклеточного Ca . Внеклеточные гормоны и другие агенты, взаимодействуя с поверхностными клеточными рецепторами, открывают кальциевые каналы, и Ca проникает внутрь, где в комплексе с кальмодулином активирует NOS. Связанный с NOS кальмодулин способствует передаче электрона с НАДФ-Н на флавопротеиновый домен NOS и далее с флавином на гемовый домен NOS. Этот электрон необходим для активации железа гемового домена, после чего железо связывает кислород, который реагирует с L-аргиномом с образованием NO и цитрулина. Очевидно, что наличие всех перечисленных компонентов, также как и их недостаточность, важны для регуляции синтеза NO конститутивными формами NOS.

Клиренс NO происходит путем образования нитритов и нитратов, а цГМФ метаболизируется до гуанозина (рис. 1). В клиренс NO могут быть вовлечены промежуточные ступени, связанные с гемоглобином или со взаимодействием супероксида с образованием пероксинитрита.

Биологическое действие и физиологическая роль оксида азота

Характерной особенностью NO является его способность быстро диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и также легко (не нуждаясь в рецепторах) проникать в клетки-мишени. Внутри клетки он активирует одни ферменты и ингибирует другие. Одной из важных мишеней NO является внутриклеточная растворимая ГЦ [20, 21]. Активация этого фермента сопровождается образованием цГМФ, под влиянием которого происходит релаксация гладкомышечных волокон сосудистой стенки (рис. 2). Этому способствует прямая активация K^+ каналов [30].

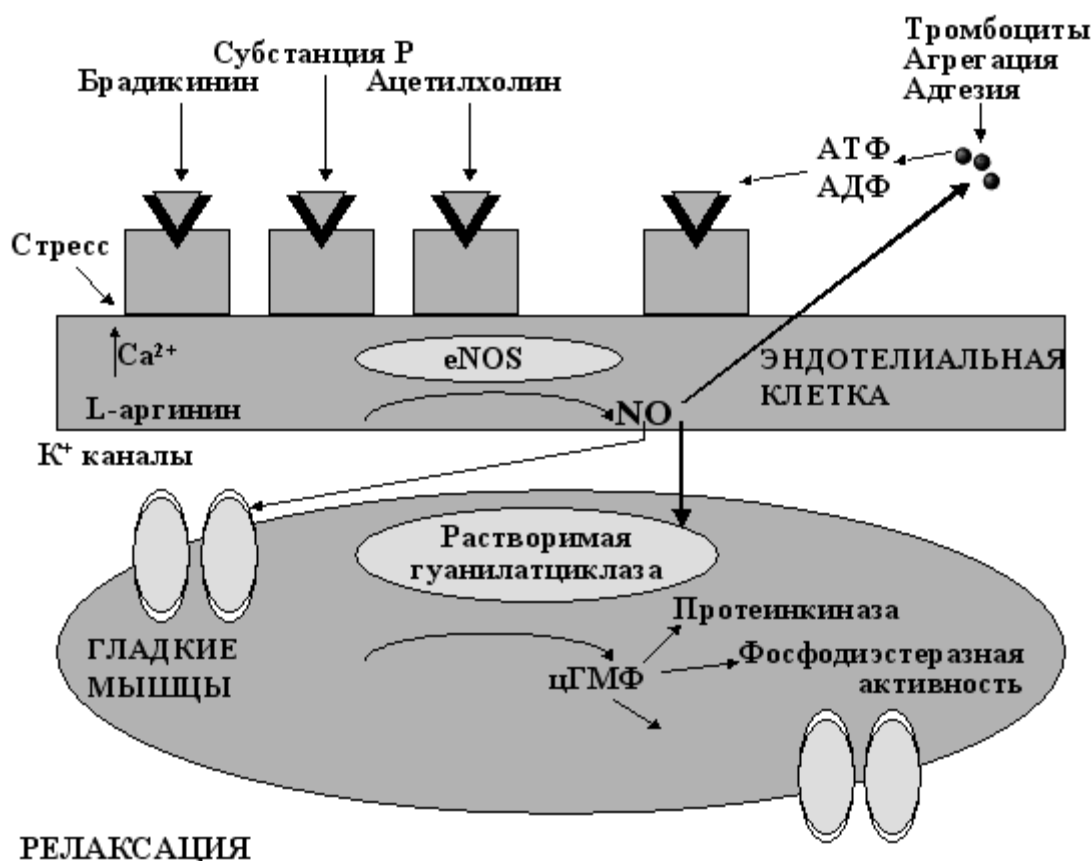


Рис. 2. Влияние NO на сосуды и тромбоциты

Базальный тонус сосудов определяется выраженностью тонического напряжения расположенных в их стенке гладкомышечных волокон. Активный вазоконстрикторный тонус этих мышц определяется влиянием адренергической системы, главное ядро которой расположено в ромбовидной ямке [5]. Кроме вазоконстрикторного тонуса, сосуды обладают способностью к активной вазодилатации, которая обусловлена секрецией NO его синтазой, расположенной в клетках сосудистой эндотелия [20, 21].

Обобщая результаты проведенных ранее исследований, можно сказать, что в каждый момент времени тонус сосудов, а следовательно и уровень артериального давления, определяется балансом вазоконстрикторных и вазодилаторных влияний на гладкомышечные волокна сосудистой стенки [5, 23, 36].

Необходимо обратить внимание, что для действия таких вазодилаторов как ацетилхолин, гистамин, брадикинин, серотонин, адениновые нуклеотиды и некоторых других факторов необходимым условием является сохранение целостности эндотелия сосудов. Поэтому они получили название «эндотелий-зависимые вазодилаторы». Стимуляция эндотелия этой группой веществ приводит к выработке NO, который, диффундируя к гладкомышечным клеткам, вызывает расширение сосуда через образование цГМФ (рис. 2) [30]. Такой процесс имеет место в физиологических условиях, когда выделяемые локально небольшие количества NO быстро инактивируются оксидной реакцией, переходя в нитрит (NO_2^-) или нитрат (NO_3^-), каждый из которых не является вазодилатором.

NO по сути является локальным тканевым гормоном, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, регулирующих кровоток и контролирующим базальное артериальное давление [6, 38].

В сердце NO, выделяемый эндотелиальными клетками, через повышение внутриклеточной концентрации цГМФ обеспечивает контрактильную функцию миокарда, усиливая релаксацию желудочков и увеличивая диастолическую растяжимость [29]. Показано также, что NO, который образуется внутри кардиомиоцитов, является чрезвычайно важным в осуществлении β -адренергического инотропного и хронотропного ответов [30].

Давно известно, что эндотелиальные клетки влияют на процессы коагуляции и тромбоза, но только недавно выяснилось, что этот процесс зависит от NO. Установлено, что эндотелиальные клетки посредством секреции NO повышают внутриклеточный уровень цГМФ в тромбоцитах, что способствует ингибции их адгезии и агрегации [31]. Причем этот процесс осуществляется по принципу отрицательной обратной связи, поскольку тромбоциты также обладают способностью к синтезу NO и могут активировать агрегацию.

NO также обладает способностью ингибировать адгезию лейкоцитов к стенке сосудов и влияет на выработку факторов роста, а также оказывает антимиогенное и антипролиферативное действие [14, 30].

Еще один очень важный аспект физиологической роли NO связан с его биологическими свойствами в качестве нейротрансмиттера, что обусловлено длительностью жизни NO и способностью диффундировать от места синтеза на 100 мкм [32]. NO широко

представлен как в центральной, так и в периферической нервной системе. Он выделяется в постсинаптических нейронах под влиянием нейротрансмиттеров, из которых наиболее изучен глутамат [41]. Известно, что глутамат, синтезируемый пресинаптическими нейронами, стимулирует N-метил-D-аспартат-рецепторы (NMDA-рецепторы) постсинаптических нейронов, активация которых способствует повышению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и в последующем – усилению активности nNOS, что в конечном итоге приводит к повышению синтеза NO [41]. NO специфически не связывается с рецепторами постсинаптической мембраны, как в случаях с классическими нейротрансмиттерами, но он диффундирует в другие участки, включая пресинаптические нейроны (то есть действует как ретроградный мессенджер) и другие смежные нейроны и глиальные клетки (рис. 3). Полагают, что NO действует, вероятно, как нейромодулятор, скорее опосредуя динамическую активность нейронов, а не оказывая прямое влияние на активность их потенциалов [11].

Вместе с тем установлено, что NO может выступать в роли нейротрансмиттера, опосредуя эффекты так называемых неадренергических-нхолинергических нейронов (NANC-нейроны), которые, наряду с холин- и норадренергическими проводниками автономной нервной системы, могут представлять третий тип нервной системы [32]. Этот тип нейронов называют еще нитринергическими, и они описаны в сердце, пищеварительной системе и в дыхательных путях, где они иннервируют как сосудистую, так и внесосудистую гладкую мускулатуру [32]. Стимуляция NANC-нейронов приводит к биосинтезу и выделению ими NO, который посредством цГМФ вызывает, например, бронходилата-

тацию [2], глубокую релаксацию артериальных сосудов, адаптивную релаксацию желудка, гладких мышц нижней части пищевода и гладких мышц двенадцатиперстной кишки, а также циркулярной мышцы тонкой кишки, что обеспечивает перистальтику и передвижение пищевых масс вдоль кишечника [12, 17].

NO играет важную роль в регуляции функций легких и в патофизиологии заболеваний системы дыхания. В легких NO производится под влиянием cNOS в эндотелиальных клетках легочной артерии и вены, в ингибиторных неадренергических-нхолинергических нейронах. В ряде клеток, имеющих в легких и способных вырабатывать NO, включая макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, эндотелиальные, гладкомышечные клетки, эпителиальные клетки и, возможно, клетки других типов, представлена экспрессия iNOS. Более поздние исследования показали, что в дыхательных путях cNOS характеризуется высокой гомологичностью к iNOS и присутствует в эпителиальных клетках [2].

Помимо синтеза NO в эндотелии легочных сосудов, NOS представлена в эпителии воздухоносных путей. Человеческий трахеальный, бронхиальный и бронхоальвеолярный эпителий НАДФ-Н-диафороза-реактивен, что является идентичным cNOS. Изучено состояние НАДФ-Н-диафорозы человеческого плода в первой и второй половине беременности. Выяснено, что у плода в первой половине беременности снижена активность фермента в направлении от более крупных (11-го порядка) к более мелким (16-го порядка) бронхиолам, что соответствует направлению формирования легких в онтогенезе. У плода во второй половине беременности градиент активности фермента возрастает от бронхиол 11-го порядка к бронхиолам 16-го порядка. Видимо,

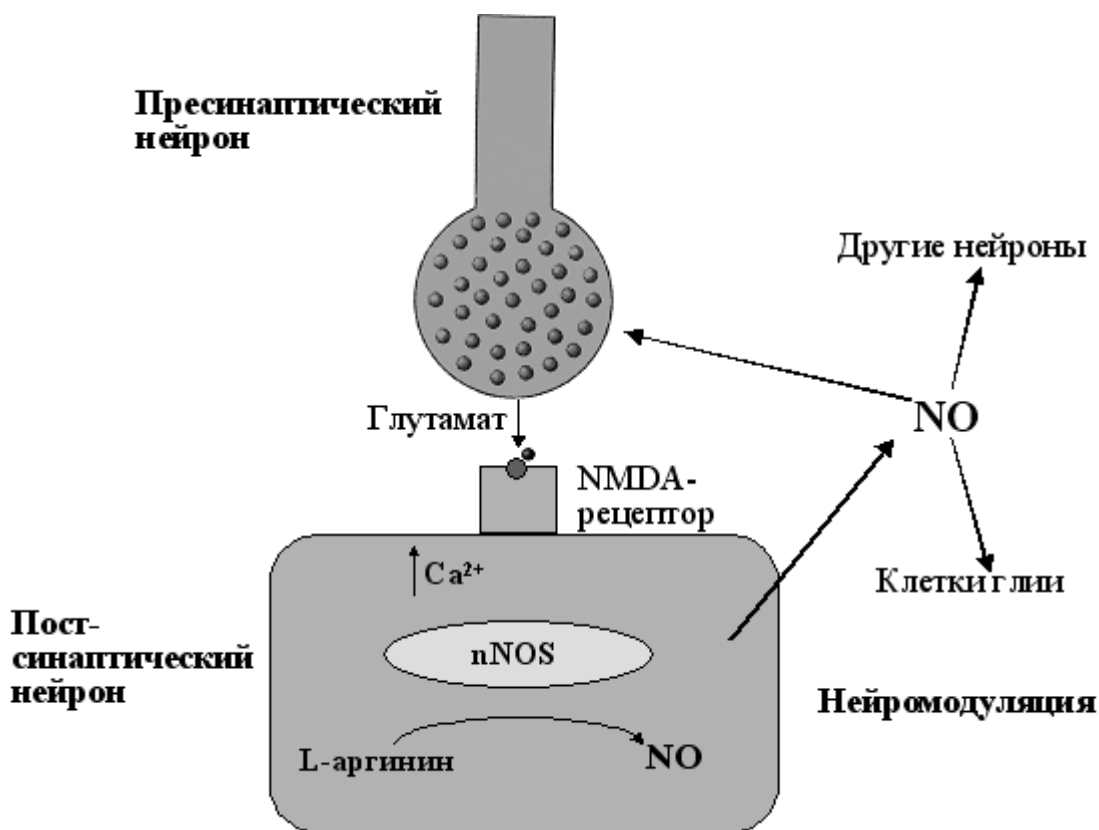


Рис. 3. Механизмы действия NO в центральной нервной системе

у плода в возрасте 35–37 нед. повышение активности cNOS в претерминальных бронхиолах, отвечающих за наполняемость воздухом респираторных отделов легкого, связано с подготовкой легких к функционированию [2].

У здоровых детей и взрослых в образовании эндогенного NO преимущественно участвуют верхние дыхательные пути. При этом в полости носа образуется более 90% NO и 50–70% образовавшегося NO аутоингалируется и попадает в легкие. Нижние дыхательные пути также участвуют в образовании NO, но в воздухе из нижних дыхательных путей количество газа значительно меньше, чем в воздухе, находящемся в полости носа и рта [2]. Полагают, что вырабатываемый конститутивно верхними отделами дыхательных путей NO необходим для поддержания воздухопроводимости этого отдела легких.

Установлено, что нарушение продукции и/или разрушение NO имеет значение при возникновении гиперреактивности дыхательных путей в патофизиологии бронхиальной астмы. Огромный интерес к NO связан также с возможностью использования его в качестве терапевтического агента. Во многих случаях ингаляции NO устраняют легочную вазоконстрикцию, связанную с гипоксией, первичной легочной гипертонией, сердечными пороками, персистирующей гипертонией новорожденных и респираторным дистресс-синдромом. В отличие от других известных вазодилататоров, которые могут вызывать системную гипотонию, ингаляции NO не дают системного эффекта и улучшают артериальную оксигенацию. Ингаляции экзогенного NO могут рассматриваться в качестве альтернативной терапии бронхоспазма [2].

Влияние NO на систему пищеварения изучено менее подробно. Иммуногистохимическими методами установлено содержание NOS в нейронах сплетения Ауэрбаха [17]. Их электрическая стимуляция сопровождается секрецией NO и релаксацией кишечника, что может быть предотвращено назначением ингибиторов NOS. Нейроны, содержащие NOS, обнаружены также в адвентиции сосудов желудочно-кишечного тракта. Это свидетельствует о том, что NO является нейротранмиттером также в периферических нервах желудочно-кишечного тракта [17].

Среди физиологических функций NO в отношении пищеварительной системы наиболее важной является обеспечение моторной функции желудочно-кишечного тракта, а также регуляции поступления желчи в кишечник [1, 17]. Кроме того, NO следует отнести к числу наиболее важных факторов защиты слизистой желудка. Его влияние осуществляется путем воздействия на кровоснабжение слизистой. Блокада NOS резко уменьшает кровоток в сосудах слизистой. Косвенно это сказывается на секреторной функции желудка, на способности его слизистой противостоять воздействию на нее факторов агрессии, на возникновении и заживлении эрозий и язв [1].

Как уже было отмечено, в различных отделах почки представлены все три изоформы NOS и продуцируемый с их участием NO играет одну из ключевых ролей ее физиологии [3, 9, 35]. Как было недавно установлено, NO является важным регулятором почечной гемодинамики и гломерулярной фильтрации [34], ингибирует

транспорт натрия и увеличивает его экскрецию [37]. Более подробно роль NO в физиологии и патофизиологии почки в возрастном аспекте будет освещена в специальном обзоре.

Продуцируемый в результате активации iNOS NO прежде всего предназначен для защиты организма хозяина, он способствует снижению активности пограничных воспалительных клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, тормозит агрегацию тромбоцитов и улучшает местное кровообращение. В то же время, в очаге воспаления накапливается продукт частичного восстановления кислорода – супероксид, количество которого при патологических ситуациях достигает 0,01–0,1 мМ. NO и супероксид-анион подвергаются быстрому радикал-радикальному взаимодействию с образованием медиатора окислительного клеточного повреждения – пероксинитрита. Пероксинитрит вызывает повреждение белков и липидов клеточных мембран, повреждает сосудистый эндотелий, увеличивает агрегацию тромбоцитов, участвует в процессах эндотоксемии, остром легочном повреждении при респираторном дистресс-синдроме [2]. При этом NO легко проходит через внешнюю и внутреннюю мембраны клеток и, оказавшись внутри клетки, он повреждает ДНК клетки-мишени путем ее дезаминирования [40], а также ингибиции рибонуклеотидредуктазы [19], которая регулирует скорость репликации ДНК. Кроме того, NO инактивирует глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназу, блокируя этим гликолитический синтез АТФ, и ингибирует электронный транспорт в митохондриях [20]. Это и объясняет ее цитотоксическое действие на клетку-мишень. Следовательно, NO, избыточно накапливаясь в клетке, может вызывать повреждение ДНК и давать провоспалительный эффект при эндотоксемии, септическом шоке, воспалительных заболеваниях легких [2].

Таким образом, NO, продуцируемый различными изоформами NOS, оказывает чрезвычайно важное действие на многочисленные физиологические процессы в организме. При этом действие iNOS проявляется в основном при патологических ситуациях, поэтому особенности функционирования и механизмы регуляции этой изоформы, а также продуцируемого ею NO зависят от характера патологического процесса и пораженного органа. Очевидно, что дальнейшее изучение роли NO в норме и при патологии приведет к углублению знаний о патогенезе болезней, а отсюда – к появлению новых методов их терапии.

Литература

1. Журавлева ИА, Мелентьев ИА, Виноградов НА. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии. *Клин.мед.* 1997; 75; 4: 18–21.
2. Невзорова ВА, Зуга МВ, Гельцер БИ. Роль окиси азота в регуляции легочных функций. *Тер.архив.* 1997; 69; 3: 68–73.
3. Bachmann S, Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function. *Am.J.Kidney Dis.* 1994; Vol.24; 112–129.
4. Busse R, Mulsch A. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett.* 1990; Vol.275; 87–90.
5. Cabrera C, Bohr D. The role of nitric oxide in the central control of blood pressure. *Biochem.biophys. Res.Commun.* 1995; Vol.206; 77–81.
6. Charbit M, Blazy I, Gogusev J et al. Nitric oxide and the renin angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat. *Pediatr.Nephrol.* 1997; Vol.11; 5: 617–622.

7. *Culotta E, Kosbland DE*. NO news is good news. *Science*. 1992; Vol.258; 1862–1865.
8. *Forstermann U, Closs EI, Pollock JS* et al. Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning and function. *Hypertension*. 1994; Vol.23; 1121–1131.
9. *Friedman A, Brewer T, Feld L* et al. Nitric oxide: from molecular biology to clinical nephrology. *Pediatr.Nephrol*. 1998; Vol.12; 6: 504–511.
10. *Furchgott RF, Zawadzki JW*. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980; Vol.286; 373–376.
11. *Garthwaite J, Boulton CL*. Nitric oxide signalling in the central nervous system. *Ann.Rev.Physiol*. 1995; Vol.57; 683–706.
12. *Grinder JR*. Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis. *Amer.J.Physiol*. 1993; Vol.264; G334–G340.
13. *Hibbs JD, Westenfelder C, Taintor R* et al. Evidence for cytokine-inducible nitric oxide synthesis from L-arginine in patients receiving interleukin-2 therapy. *J.Clin.Invest*. 1992; Vol.89; 867–877.
14. *Hunley TE, Iwasaki S, Homma T, Kon V*. Nitric oxide and endothelin in pathophysiological settings. *Pediatr.Nephrol*. 1995; Vol.9; 2: 235–244.
15. *Ignarro J*. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol*. 1990; Vol.30; 535–560.
16. *Kobzik L, Reid MB, Bredt DS, Stamler JS*. Nitric oxide in skeletal muscle. *Nature*. 1994; Vol.372; 546–549.
17. *Konturek S, Konturek P*. Role of nitric oxide in the digestive systems. *Digestion*. 1995; Vol.56; 1–13.
18. *Kosbland DE*. Molecule of the Year (editorial). *Science*. 1992; Vol.258; 1861.
19. *Lepoivre M, Fieschi F, Coves J* et al. Inactivation of ribonucleotide reductase by nitric oxide. *Biochem.biophys.Res.Commun*. 1991; Vol.179; 442–448.
20. *Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH*. Nitric oxide: a physiological messenger. *Ann.intern.Med*. 1994; Vol.120; 227–237.
21. *Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA*. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol.Rev*. 1991; Vol.43; 109–142.
22. *Moncada S, Higgs A*. Mechanisms of disease: the L-arginine – nitric oxide pathway. *New Engl.J.Med*. 1993; Vol.329; 2002–2012.
23. *Murray J, Du C, Ledlow A* et al. Nitric oxide: mediator of non-adrenergic noncholinergic responses of opossum oesophageal muscle. *Amer.J.Physiol*. 1991; Vol.261; 401–406.
24. *Nakaki T*. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) – a review. *Keio J.Med*. 1994; Vol.43; 15–26.
25. *Nathan C*. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *FASEB J*. 1992; Vol.6; 3051–3064.
26. *Nathan C, Xie Q*. Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls. *Cell*. 1994; Vol.79; 915–918.
27. *Nussler AK, Di Silvio M, Billiar TR* et al. Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin. *J.Exp.Med*. 1992; Vol.176; 261–264.
28. *Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S*. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987; Vol.327; 534–526.
29. *Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shab AM*. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans. Assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion. *Circulation*. 1994; Vol.89; 2070–2078.
30. *Pepper CB, Shab AM*. Nitric oxide: from laboratory to bedside. *Spectrum Int*. 1996; Vol.36; 2: 20–23.
31. *Radomski MW, Palmer RM, Moncada S*. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*. 1990; Vol.87; 5193–5197.
32. *Rand MJ, Li C.G*. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission. *Ann.Rev.Physiol*. 1995; Vol.57; 659–682.
33. *Rees DD, Palmer RMJ, Schulz R* et al. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo. *Br.J.Pharmacol*. 1990; Vol.101; 746–752.
34. *Signon DH, Beierwaltes WH*. Degree of renal artery stenosis alters nitric oxide regulation of renal hemodynamics. *J. Am. Soc. Nephrol*. 1994; Vol.5; 1369–1377.
35. *Solbaug MJ, Balleve LD, Guignard J.-P* et al. Nitric oxide in the developing kidney // *Pediatr.Nephrol*. 1996; Vol.10; 4: 529–539.
36. *Snyder SH*. Janus faces of nitric oxide. *Nature*. 1993; Vol.364; 577.
37. *Stoos BA, Carretero OA, Garvin JL*. Endothelial-derived nitric oxide sodium transport by affecting apical membrane channels in cultured collecting duct cells. *J.Am.Soc.Nephrol*. 1994; Vol.4; 1855–1860.
38. *Umans JG, Levi R*. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure. *Ann.Rev.Physiol*. 1995; Vol.57; 771–790.
39. *Wang Y, Marsden PA*. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation. *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens*. 1995; Vol.4; 12–22.
40. *Wink DA, Kasprzak KS, Maragos CM* et al. DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. *Science*. 1991; Vol.254; 1001–1003.
41. *Zhang J, Snyder SH*. Nitric oxide in the nervous system. *Ann.Rev.Pharmacol.Toxicol*. 1995; Vol.35; 213–233.