

СВОЙСТВА ОКСИДА АЗОТА И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЕГО В МЕДИЦИНЕ

Введение

Интерес к использованию оксида азота в медицинской практике достаточно широк. Это связано с его доказанными многочисленными эффектами практически на все системы организма. С практической стороны привлекательны лечебно-терапевтические свойства. Среди положительных, защитных свойств наиболее известны: вазодилаторная, противоатеросклеротическая, антитромбическая, антиоксидантная, иммуномодулирующая и др. Однако не меньшее значение имеет и изучение возможных негативных последствий по применению оксида азота, вплоть до токсического воздействия на организм. Например, если в небольших количествах оксид азота обеспечивает вазодилатацию, то при высоких концентрациях начинают преобладать не прямые эффекты, обуславливающие его цитотоксическое и цитостатическое действие.

Цель

Оценка современных представлений о влиянии оксида азота на различные системы организма возможности применения его в медицине.

Материалы и методы исследования

Проведен обзор литературы по исследуемой проблематике. Проанализированы источники из международных баз данных Web of Science, Scopus, PubMed, а также библиотечной системе eLibrary.

Результаты и их обсуждение

Проведенный анализ литературы определил, что на настоящий момент в мире имеется множество доказательств медицинской предназначенности оксида азота. Роль оксида азота в защите и повреждении, прежде всего, значимость в медицине подкрепляется знаниями о его структуре, биохимическом цикле, возможности взаимодействия с другими препаратами. Анализ литературы показал, что образование оксида азота в тканях происходит в результате окисления гуанидиновой группы L-аргинина с образованием L-цитрулина. Реакция протекает под воздействием изоформ фермента NO-синтазы (NOS). Существует 2 варианта фермента NO-синтазы: 1. конститутивная, т.е. постоянно присутствующая в клетке, 2. Индуцибельная (iNOS), синтез и активность которой зависят от адаптации организма к внешним воздействиям. Конститутивную также подразделяют на нейрональную — nNOS и эндотелиальную — eNOS [1]. Эндотелиальная форма синтазы преимущественно связана с клеточными мембранами, тогда как индуцибельная и нейрональная преимущественно содержатся в цитоплазме клетки. Активность конститутивных форм NOS кальцийзависима, также необходимо присутствие кальмодулина. Индуцибельная NO-синтаза является независимой от присутствия в клетке ионов Ca^{2+} и кальмодулина. Она синтезируется в ответ на действие цитокинов, эндо- или экзотоксинов в течение 6–8 часов. Регуляция происходит на уровне экспрессии гена iNOS [2]. Регуляция активности образовавшейся NO-синтазы преимущественно осуществляется через обратную связь. Получаемый оксид азота связывает гемическую группу фермента, чем снижает его активность. Также известен несинтазный механизм образования NO,

в котором выход оксида на три порядка выше, чем в синтазном. Нитритредуктазный путь образования представляет собой превращение нитрит-аниона в оксид азота. Восстановление нитритов осуществляется в митохондриях при участии фермента цитохромоксидазы и в анаэробных условиях. Это характерно для ишемии, при ацидозе и наличии восстановленных форм гемсодержащих белков [3].

Защитные функции оксида азота

Оксид азота считается одним из самых мощных из всех известных вазодилататоров. Эта особенность соединения обуславливает его основные функции в сердечно-сосудистой системе. NO регулирует периферическое сопротивление, артериальное давление и распределение кровотока в сосудистой сети благодаря тому, что сосуды малого диаметра синтезируют больше оксида азота в сравнении с крупными. Ослабление NO-зависимых механизмов приводит к повышению периферического сопротивления сосудов и вазоконстрикции. Кроме того, дилатация почечных сосудов опосредует изменения в системе диуреза и натрийуреза. Из этого следует, что нарушение синтеза или биодоступности NO вносит свой вклад в развитие гипертензии [4].

Также оксид азота ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток, вызванную гиперлипидемией, уменьшает апоптоз и подавляет синтез внеклеточного матрикса, тем самым поддерживая нормальную структуру сосудистой стенки. При недостаточности eNO прогрессирует образование атеросклеротических бляшек и утолщение интимы. Этот процесс, в свою очередь, может приводить к морфологическому эндотелиальному повреждению, нарушению вазодилатации и ишемии. Наконец, NO тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также высвобождение из них пептидных митогенов. Агрегирующие тромбоциты высвобождают АДФ, что способствует активации эндотелиальной NO-синтазы. Образующийся оксид азота предотвращает вазоконстрикцию, обусловленную эффектом тромбоксана A₂ и серотонина тромбоцитов, а также эндотелина-1. В условиях недостаточности этого защитного механизма создаются условия для вазоконстрикции, тромбозов и ишемии [5].

Срыв защитной функции

Действие NO обуславливает, прежде всего, его локальная концентрация. Если в небольших количествах оксид азота обеспечивает вазодилатацию, при высоких концентрациях (>1 мкм) начинают преобладать непрямые эффекты, обуславливающие его цитотоксическое и цитостатическое действие [6].

Возникновение повреждающего действия NO

NO может обратимо ингибировать ферменты с переходными металлами или со свободнорадикальными промежуточными продуктами в их каталитическом цикле. NO в микромолярных концентрациях обратимо ингибирует каталазу и цитохром P-450. Он также может ингибировать рибонуклеотидредуктазу, фермент, ответственный за синтез ДНК. Помимо цитотоксического и цитостатического действия, избыток NO быстро и без дополнительных ферментов вступает в реакцию с кислородом и супероксиданионом. Образуется пероксинитрит, который еще токсичнее, чем сам оксид азота. Реакция протекает при воздействии различных патологических факторов, таких как воспаление, механическое повреждение или острая гипоксия. Пероксинитрит является гораздо более эффективным средством получения гидроксильного радикала, чем широко принятая реакция восстановленного железа с перекисью водорода. Он сам по себе также является сильным окислителем и может напрямую реагировать с группами, богатыми электронами. Ограниченная реакционная способность пероксинитрита с большинством молекул делает его необычайно селективным окислителем, что увеличивает его влияние на биологические процессы [6].

Лабораторная диагностика оксида азота

Период полураспада оксида азота составляет всего 0,1 с, что существенно усложняет методы его лабораторного определения. Однако при оценке локальной концентрации обычно определяют уровень конечных продуктов окисления NO – нитритов и нитратов, а также уровень активности фермента NO-синтазы [7]. Материалом для исследования может служить плазма, сыворотка крови или культуральные жидкости. Наиболее распространенным способом определения уровня продуктов окисления NO является спектрофотометрический метод с применением реактива Грисса.

Выводы

Выявлено более высокое значение концентрации аспросина у лиц с ИР, особенно с ожирением I степени, что может влиять на функциональный статус организма. ИР с высоким содержанием аспросина (ожирение I степени) характеризуется увеличением концентрации монооксида азота и снижением сероводорода, что может иметь значение для обеспечения массопереноса кислорода к тканям и развития метаболического дисбаланса.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зинчук В. В. Кислородтранспортная функция крови и газотрансмиттер сероводород / В. В. Зинчук // Успехи физиологических наук. – 2021. – Т. 52, № 3. – С. 41–55.
2. Салей А. П. Роль оксида азота в регуляции гемодинамических показателей и метаболических функций печени / А. П. Салей, Г. А. Вашанов, М. Ю. Мещерякова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2009. – №. 2. – С. 129–135.
3. Малахов В. А. Оксид азота и иммунонейроэндокринная система / В. А. Малахов, В. О. Монастырский, Т. Т. Джанелидзе // Международный неврологический журнал. – 2008. – Т. 3. – №. 19. – С. 14–18.
4. Гусейнов Т. М. Биологические свойства нитрита и оксида азота / Т. М. Гусейнов, С. А. Джафарова, Н. Ш. Джафар // Биомедицина (Баку). 2022. – Т. 20. – №. 1. – С. 24–30.
5. Дзугкоев С. Г. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете / С. Г. Дзугкоев, Ф. С. Дзугкоева, В. А. Метельская // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – Т. 9. – №. 8. – С. 63–68.
6. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // Pharmacol Rev. – 1991. – Vol. 43, № 2. – P. 102–142.
7. Метельская В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – №. 6. – С. 15–18.

УДК 616.53-002.25-08

М. Ф. Коваленко

Научный руководитель: к.м.н., доцент Рублевская Е. И.

*Учреждение «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ «МОДУЛЯ АКНЕ HARMONY XL PRO» У ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ

Введение

Акне – хроническое воспалительное заболевание, проявляющееся открытыми и закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов. Акне является самым распространённым заболеванием кожи, которое поражает все расы, чаще встречается в возрасте от 12 до 25 лет (85% лиц). Клинически акне достигает пика между 16 и 18-м годом жизни и, в отдельных случаях, может сохраняться до 40 лет и старше (акне позднего типа). В патогенезе акне имеют значение четыре взаимосвязан-