

Современные представления о биологических эффектах оксида азота и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии

С.С. Паршина

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Modern views on biological NO effects and its role in cardiovascular pathology pathogenesis

S.S. Parshina

Saratov State Medical University. Saratov, Russia.

Обзор содержит современные сведения о биологических эффектах оксида азота (NO) и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии. Приведены данные о синтезе, метаболизме, инактивации NO в организме, его положительных и отрицательных эффектах, полифункциональности действия NO. Описаны механизмы влияния регуляторной системы NO на основные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии: тромбоцитарный гемостаз, гемокоагуляцию, реологические свойства крови, функциональное состояние эндотелиального и гладкомышечного компонентов сосудистой стенки, стресс-лимитирующие факторы, перекисное окисление липидов. Представлены работы по созданию препаратов на основе NO-генерирующих соединений, а также сведения о новом перспективном направлении — терагерцовой терапии на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения NO (150,176...150,644 ГГц).

Ключевые слова: кардиоваскулярная патология, оксид азота, защитное и повреждающее действия.

The review contains updated information on biological NO effects and its role in cardiovascular pathology pathogenesis. Data on NO synthesis, metabolism, inactivation, positive and negative effects, and polyfunctional action are given. Mechanisms of NO regulatory system influence on main pathogenetic mechanisms in cardiovascular pathology: platelet hemostasis, hemocoagulation, blood rheology, functional status of vascular wall endothelial and smooth muscle components, stress-limiting factors, and lipid peroxidation — are described. The research on medication development, based on NO-generating substances, is presented, as well as data on a new prospective area: terahertz therapy at NO emission and absorption molecular specter frequencies (150,176...150,644 HGz).

Key words: Cardiovascular pathology, nitric oxide, protective and damaging action.

Одной из ключевых проблем современной биологии и медицины является проблема оксида азота (NO). В 1987г была открыта реакция образования NO внутри клеток макроорганизма [1], после чего стали интенсивно изучаться способы ускорения и замедления этой реакции, взаимодействие NO с нервной, эндокринной и иммунной системами организма, цитотоксичность NO в отношении макроорганизма и микробов. Открытие внутриклеточного синтеза NO привело к открытию ранее неизвестной регуляторной системы организма человека и млекопитающих животных — системы окиси азота [1]. В биологии возникло новое направление — биология NO [2], дающее новые фундаментальные сведения, которые

могут быть использованы в медицине. Ряд авторов считают, что анализ циклических превращений NO будет не менее плодотворным для медиков и биологов XXI века, чем изучение цикла трикарбоновых кислот в середине XX века [3].

В 1998г трое американских ученых — Furchgott R, Ignarro LJ и Murad F были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины за открытие роли «оксида азота как сигнальной молекулы в кардиоваскулярной системе» [4]. Молекула NO названа «молекулой XX века» [3]. NO является не только универсальным регулятором физиологических и метаболических процессов в отдельной клетке и в организме в целом, но и осуществляет межклеточ-

© Паршин С.С., 2006

Тел.: 8-(8452)-45-60-19, 8-(8452)-95-64-69

e-mail: medspz@overta.ru

ные взаимодействия, функционируя как сигнальная молекула практически во всех органах и тканях человека и животных [5-7]. Характерной особенностью NO служит его способность быстро диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и также легко, не нуждаясь в рецепторах, проникать в клетки-мишени, что определяет свойства NO как нейротрансмиттера [8,9]. Именно благодаря изучению NO был установлен новый принцип передачи сигналов в биологических системах: NO образуется в одних клетках, проникает через их мембраны и регулирует функции других [3]. Эндогенный NO — универсальный модулятор многих жизненно важных физиологических функций организма, таких как межнейронные коммуникации, синаптическая пластичность, состояние рецепторов, внутриклеточная передача сигнала, высвобождение других нейротрансмиттеров [9].

Внутри клетки NO активирует одни ферменты и ингибирует другие. Основными физиологическими мишенями для NO считают растворимую гуанилатциклазу и аденозин-дифосфат (ADP)-риббозил-трансферазу [3,10,11]. Активация растворимой гуанилатциклазы вызывает повышение циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (сGMP), что в свою очередь, приводит к снижению внутриклеточного содержания Ca^{2+} [3]. По мнению многих авторов, способность регулировать внутриклеточную концентрацию ионов Ca^{2+} является одним из важнейших свойств NO [12-14].

Ранее предполагали, что NO идентичен эндотелиальному фактору релаксации (ЭФР), расслабляющему гладкие мышцы, предотвращающему агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию [15], однако последующие исследования поставили под сомнение эту идентификацию. По-видимому, ЭФР представляет собой некое нитрозо-соединение, активным вазодилатирующим компонентом которого является NO [16].

Эндогенный NO существует и непрерывно синтезируется в органах, тканях и клетках ферментативным путем при участии NO-синтаз (NOS) — ферментов, использующих в качестве единственного субстрата аминокислоту L-аргинин [2].

Изучены 3 изоформы NOS: эндотелиальная, нейрональная и макрофагальная [1,16]. Эндотелиальная NOS содержится в клетках эндотелия сосудов, тромбоцитах, миокарде и эндокарде. Эндотелиальный механизм образования NO из L-аргинина активируется при нарушениях кровотока и при воздействии ацетилхолина, брадикинина, гистамина и фактора агрегации тромбоцитов [1,8,16]. Нейрональную NOS обнаруживают в нейронах центральной нервной системы (ЦНС) и периферических сплетений вегетативной нервной системы (ВНС). В ЦНС и ВНС имеются нитергические (нитринергические) синапсы. [1,8]. Их медиатором служит NO. По эфферентным нитергическим нервам NO распространяется в органы дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, в матку [1,16].

Нейрональная и эндотелиальная NOS имеют много общих свойств, их объединяют вместе и называют конститутивной NOS [1,16]. Конститутивная NOS кальций-зависимая, поскольку для ее активации необходим Ca^{2+} . Фермент синтезирует NO в физиологических концентрациях, необходимых для поддержания гомеостаза организма; стационарный уровень NO, поддерживаемый конститутивной NOS в тканях, не превышает нескольких микромолей [16]. Образование NO происходит в дискретном режиме и небольшими порциями, причем только в те промежутки времени, когда в NO-синтезирующей клетке повышается концентрация Ca^{2+} [1]. Система гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников не оказывает никакого тормозящего влияния на конститутивную NOS [1]. Конститутивная NOS в регуляции артериального давления (АД) выступает как антагонист адренэргического звена нервной системы. Врожденная или приобретенная недостаточность конститутивной NOS приводит к артериальной гипертензии (АГ), а ее гиперфункция — к гипотонии.

Помимо конститутивной NOS выделяют также «индуцибельную» или «кальций-независимую» NOS. Ее обнаруживают в макрофагах, поэтому она носит название «макрофагальной», гепатоцитах, фибробластах, гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, мышечных клетках сердца и матки [1,16-18]. Индуцибельная NOS появляется в клетках только после индукции их бактериальными токсинами и некоторыми медиаторами воспаления, например, провоспалительными цитокинами [1,16,17]. В клетках, находящихся в покое, она не определяется. Индуцибельная NOS синтезирует NO в непрерывном режиме в количествах, в сотни тысяч раз превышающих концентрации NO, вырабатываемые конститутивной NOS [16]. Продуцируемый индуцибельной NOS, NO, прежде всего, предназначен для защиты организма хозяина, способствует снижению активности пограничных воспалительных клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, тормозя агрегацию тромбоцитов и улучшая местное кровообращение [8].

В условиях гипоксии стабильность NO повышается, что усиливает его биологическое действие [3]. Выработка NO может замедляться или прекращаться под влиянием этанола, глюкокортикостероидов, индометацина [3,19]. Инактивация NO осуществляется гемоглобином крови с образованием нитрозогемоглобина, который распадается до метгемоглобина [1]. Избыток NO может связываться при взаимодействии его с супероксидными радикалами, тиолами и металлами (особенно с Fe^{2+}) [20].

NO обладает и нежелательными эффектами. Согласно современным представлениям, они обусловлены образованием сильнейшего окислительного агента — пероксинитрита, возникающего в реакции NO с анионом супероксида. Пероксинитрит выступает в качестве интегрального звена, объединяющего две системы активных низкомолекулярных агентов,

появляющихся в клетках и тканях — NO и активных форм кислорода [16].

Высокие концентрации NO оказывают цитотоксическое или цитостатическое действия на любую клетку, не дифференцируя, является ли она нормальной клеткой хозяина, опухолевой клеткой или макрофагом [1,3]. Период полураспада молекулы NO исчисляется секундами, поэтому ее действие распространяется только на близлежащие клетки [1]. Установлено, что хронический избыток NO в организме приводит к аутоиммунным заболеваниям [1].

Косвенно подсчитано, что скорость синтеза NO в макроорганизме может изменяться в миллионы раз. Резкая гиперпродукция NO — частый спутник тяжелого течения острых терапевтических, хирургических и инфекционных заболеваний [1]. В то же время сам NO, избыточно накапливаясь в клетке, может вызвать повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и вызвать провоспалительный эффект при эндотоксемии, септическом шоке, воспалительных заболеваниях легких [8].

Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время все чаще стали сообщать о полифункциональности действия NO, которое порой носит противоположный характер. Стало известно: NO может как усиливать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах клеток, так и ингибировать их; вызывать как расширение сосудов, так и вазоконстрикцию; индуцировать апоптозную гибель клеток и оказывать протективный эффект в отношении апоптоза, индуцированного другими агентами [3,21]. Для NO характерна как антиканцерогенная активность, так и мутагенное действие [19].

Условия, при которых защитное действие NO переходит в повреждающее, недостаточно ясны. Множественность эффектов NO может объясняться наличием большого количества продуктов метаболизма в цикле $\text{NO} - \text{NO}_2^-$, NO_3^- , NO^+ , NO^- , NO^2 — радикал и т.д., которые обладают различным биологическим действием [3].

Существует мнение, что разные эффекты NO определяются разнообразными сигнальными путями NO, которые зависят от относительной скорости формирования NO, окислительно-восстановительных реакций, а также комбинаций кислорода, супероксидного радикала и других биологических молекул, и чувствительностью клеточных систем к тому или иному сигнальному пути [21]. Итоговый эффект NO в сосудах может зависеть от места его генерации, локальной концентрации и взаимодействия с другими компонентами ткани [20].

Особый интерес биологические эффекты NO вызывают у кардиологов, поскольку NO является нейромедиатором, мощным фактором гемостаза, антиагрегантом, эндогенным вазодилатором [10, 11, 16, 22-27], обладает стресс-лимитирующим эффектом [28], принимает непосредственное участие в механизмах модуляции иммунного ответа [18], является универсальным регулятором ЦНС и периферической нервной системы [3,9]. Описаны нитринер-

гические синапсы в ЦНС и ВНС, нитринергические нервы в сердце, желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и мочеполовой системе [1,8], что позволяет предположить существование третьего (наряду с холин- и норадренэргическим) типа нервной системы [8].

NO, продуцируемый в мозге, является одним из важнейших рычагов, с помощью которых нервная система управляет тонусом сосудов, причем описаны несколько механизмов такой регуляции — через прямую стимуляцию высвобождения вазопрессина, либо модулируя взаимоотношения в системе «гипоталамус-эпифиз-надпочечники» [3].

Однако основной механизм сосудорасширяющего действия NO непосредственно связан с функционированием гуанилатциклазы, причем только растворимой ее формы [11], он опосредуется через активацию растворимой гуанилатциклазы с накоплением cGMP, что в дальнейшем приводит к выходу Ca^{2+} из мышечных клеток и в конечном итоге — к вазодилатации [11, 17]. Доказано, что NO участвует в расслаблении гладких мышц сосудов [3, 29, 30-34].

Установлено, что многие физиологические вазодилаторы оказывают свое сосудорасширяющее действие именно через активацию синтеза NO. Лечебный эффект наиболее известных нитро-вазодилаторов — нитроглицерина, нитросорбида, нитропруссиды натрия и др. также связан с взаимодействием NO, образующегося в результате их биотрансформации, с гемом гуанилатциклазы, активацией фермента и накоплением cGMP [11].

Известное свойство NO ингибировать агрегацию тромбоцитов также связано с его способностью активировать растворимую гуанилатциклазу [10, 11, 29, 35, 36]. Гуанилатциклаза регулирует агрегацию по механизму обратной связи: инициация агрегации способствует активации фермента, а накапливающийся cGMP опосредует сигнал к дезагрегации и ингибирует агрегацию через общий механизм торможения накопления Ca^{2+} . Таким образом, гуанилатциклазу можно рассматривать как защитный механизм на пути развития агрегации. В этой связи направленная активация гуанилатциклазы NO и NO-генерирующими соединениями может быть использована для ослабления повышенной способности тромбоцитов к агрегации. А поскольку регуляторная роль гуанилатциклазы проявляется на самых ранних стадиях агрегационного процесса, новые активаторы фермента будут способны не только ослаблять гиперагрегацию, но и предупреждать их спонтанную агрегацию, следовательно, предупреждать возникновение и развитие сосудистых осложнений [11].

Цитопротективное действие NO связано с его способностью предотвращать не только агрегацию, но и адгезию тромбоцитов [16,19].

Известно, что NO способствует нормализации функционального состояния клеточной стенки, а также коагуляционного потенциала крови и микроциркуляции (МЦ) [17, 34, 37]. Под влиянием NO происходит снижение агрегационной способности

эритроцитов *in vitro* и *in vivo* [38], изменение геометрии сосудов вследствие их дилатации [23, 27, 39], т.е. эндогенный NO во многом определяет реологические свойства крови, которые, в первую очередь, зависят от качественного и количественного состава эритроцитов.

Большое значение имеет обнаруженное антистрессорное действие NO, которое связывают с активацией им стресс-лимитирующих механизмов [28]. Известно, что при этом в крови уменьшается содержание фибриногена, влияющего на агрегацию тромбоцитов и на реологические свойства крови [40-42]. При длительном стрессорном воздействии происходят снижение синтеза эндогенного NO и уменьшение его регуляторных функций [28].

Установлено, что NO принимает участие в регуляции ПОЛ: в физиологических концентрациях NO выступает как антиоксидант, который тормозит развитие радикальных окислительных реакций, связываясь со свободными, входящими в состав гема ионами Fe^{2+} и ингибируя разложение перекисей [3].

Таким образом, регуляторная система NO оказывает влияние на основные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии: тромбоцитарный гемостаз, гемокоагуляцию, реологические свойства крови, функциональное состояние эндотелиального и гладкомышечного компонентов сосудистой стенки, стресс-лимитирующие факторы, ПОЛ.

Заболевания сердечно-сосудистой системы могут развиваться как вследствие снижения, так и в результате неконтролируемого повышения концентрации NO в организме.

Понижение секреции NO приводит к развитию АГ и патологии коронарных артерий (КА). Результаты экспериментов на животных показали существование причинной связи между понижением секреции NO и возникновением АГ [43,44]. Механизм этого действия объясняется, во-первых, тем, что NO является, наряду с простагландином и др., активатором гуанилатциклазы [11,17] и вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов; во-вторых, NO оказывает на АД центральное депрессивное действие, вероятно, за счет влияния на паравентрикулярные ядра гипоталамуса и ядро одиночного пути [17,45]. Установлено, что повышенная концентрация эндогенных блокаторов NOS служит одной из причин АГ почечного генеза [46].

Исследования с донаторами и ингибиторами NO показали, что их внутрикоронарное введение оказывает непосредственное влияние на тонус КА у больных с атеросклерозом либо с гиперхолестеринемией (ГХС). У больных с атеросклерозом КА внутрикоронарное вливание ингибитора NO ацетилхолина вызывает парадоксальную реакцию – уменьшение диаметра субэндокардиальных артерий, тогда как у здоровых подобная процедура его увеличивает [47]. Опыты с донатором NO L-аргинином показали, что при его внутрикоронарном введении у больных с ГХС значительно увеличивался венечный кровоток, что подтверждает роль NO в регуляции тонуса коро-

нарного русла. При этом отмечено, что дисфункция сосудистого эндотелия проявляется, по-видимому, задолго до развития клинически значимого атеросклероза [48].

Благодаря своим сосудорасширяющим свойствам и способности угнетать генерацию O_2^- фагоцитирующими клетками NO играет ключевую защитную роль в ишемическом поражении миокарда [3].

Известно также обязательное участие NO, выделяющегося в синоатриальном узле, в автономном контроле сердцебиения [3]. NO может также принимать участие в процессах ремоделирования сосудов [20].

Доказана роль NO в регуляции сосудистого тонуса легких в условиях гипоксии: острая блокада синтеза NO усиливает гипоксическую вазоконстрикцию [8]. Недостаточное образование и выделение NO являются преимущественными механизмами развития гипертензии малого круга и потери легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелий-зависимые субстанции при хронической гипоксии [8]. Во многих случаях ингаляции NO устраняют легочную вазоконстрикцию, связанную с гипоксией, первичной легочной гипертензией, сердечными пороками, респираторным дистресс-синдромом взрослых [8].

Увеличение концентрации NO является одним из патогенетических звеньев различного вида шоков [1]. Доказано, что прогрессивное снижение АД в случаях затяжного инфекционно-токсического шока, обусловлено повышенной секрецией NO в результате экспрессии индуцибельной NOS под влиянием воспалительных стимулов [20,49]. При этом отмечается рефрактерность даже к большим дозам вазоконстрикторов, однако доказано, что сразу же после внутривенного назначения ингибиторов NO АД у таких больных повышается [49]. Аналогичная ситуация наблюдается и при геморрагическом шоке [50].

Концентрация NO в крови увеличивается не только при шоке, но и при многих других состояниях и заболеваниях [7,51]. Для большинства из них характерна склонность к гипотонии и понижению резерва сократительной функции сердца.

Отрицательное инотропное действие провоспалительных цитокинов на изолированную папиллярную мышцу опосредуется NO, который является эффективной молекулой цитокинов [52]. Развитие недостаточности кровообращения при системных воспалительных реакциях также связано с гиперпродукцией NO в сосудах под действием воспалительных стимулов [20].

В кардиомиоцитах больных дилатационной кардиомиопатией была обнаружена индуцибельная NOS, которая в здоровых кардиомиоцитах отсутствует [53]. В экспериментальных исследованиях обнаружено отрицательное хронотропное действие NO на миокард [54]. Повышенное содержание NO в крови является, по-видимому, одной из причин нарушения сократительной функции сердца при дилатационной кардиомиопатии, миокардите и инфаркте миокарда [55,56].

Известно, что местные сосудистые реакции, вызванные атеросклерозом и разрушением эндотелия, также приводят к гиперпродукции NO в результате экспрессии индуцибельной NOS [20].

Опубликованные данные свидетельствуют, что как дефицит, так и избыток NO способствуют возникновению самой разнообразной патологии сердечно-сосудистой системы.

Понижение секреции NO приводит к развитию АГ, патологии КА, прогрессированию предтромботических и тромботических состояний, нарушению МЦ, усилению гипоксической вазоконстрикции легочных сосудов. NO играет ключевую защитную роль в ишемическом поражении миокарда, принимает участие в патогенезе ишемического инфаркта мозга, процессах ремоделирования сосудов, активации стресс-лимитирующих факторов, в механизмах модуляции иммунного ответа.

Чрезмерное повышение концентрации NO в крови приводит к гипотонии и понижению резерва сократительной функции сердца, является одним из патогенетических звеньев различного вида шоков.

Таким образом, для кардиологов вопросы поддержания физиологического уровня концентрации и функционального состояния эндогенного NO в организме человека представляются чрезвычайно актуальными как в научном, так и в практическом отношении.

Особое значение имеет тот факт, что эффективность работы цикла NO резко повышается при функциональных нагрузках, связанных с усиленной утилизацией кислорода, при ишемиях мозга и миокарда, при многочисленных патологических процессах, протекающих в условиях гипоксии. Лишь в тех случаях, когда потребление кислорода будет полностью компенсироваться его поступлением, роль цикла NO может оставаться такой же, какую он выполняет в обычных физиологических условиях [57]. Следовательно, роль цикла NO резко возрастает при таких заболеваниях, как ИБС и ишемия мозга, АГ, врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиодистрофии.

В настоящее время ведутся интенсивные поиски методов по созданию фармакологических активаторов гуанилатциклазы на основе химических структур (доноров), обеспечивающих возможности образования в организме эндогенного NO, регуляции его концентрации и реакционной способности [2, 10, 11].

На протяжении многих лет (1989-1998) осуществлялись направленный поиск и синтез новых, эффективных антигипертензивных и антиагрегационных препаратов на основе NO-генерирующих соединений. В качестве донатора NO было предложено использовать динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ), эффективность антигипертензивного действия которых сходна с эффективностью действия нитропруссид натрия и превышает эффективность действия нитроглицерина [58]. Глав-

ная особенность ДНКЖ заключается в том, что они являются носителями уже «готовой», стабилизированной железом NO в отличие от нитроглицерина, нитросорбида, нитропруссид, нитрита, которые выделяют NO в клетках и тканях в процессе своего метаболизма. Кроме того, ДНКЖ не содержат токсических компонентов, в отличие от нитропруссид натрия (содержит анионы цианида) и не вызывают метгемоглобинемии, как, например, нитроглицерин [58]. Немаловажно, что парамагнитные свойства ДНКЖ позволили бы с помощью метода электронного парамагнитного резонанса следить за концентрацией препарата в крови пациента.

При исследовании физиологических эффектов NO были получены фундаментальные приоритетные данные по разработке молекулярных основ создания новых сосудорасширяющих и антиагрегационных средств [10, 11]. Были изучены несколько новых классов отечественных соединений: производных 1,2-дiazетин-1,2-ди-N-оксида, способных активировать NO неферментативно, производных гуанидинотиолов, генерирующих NO ферментативно и производных оксимов хинуклидинона-3, генерирующих NO при окислении [10, 11].

К сожалению, пока препараты на основе описанных соединений не внедрены в клиническую практику. Необходимо учитывать, что фармакологическая коррекция содержания NO может сопровождаться возникновением нежелательных побочных эффектов, поскольку в настоящее время в клинике отсутствуют доступные методы определения концентрации NO в кровотоке.

В связи с вышеизложенным представляет интерес использование в качестве потенциального регулятора цикла NO электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД) или излучения в диапазоне крайне высоких частот (КВЧ-излучения), которое включает электромагнитные колебания частотой от $3 \cdot 10^{10}$ до $3 \cdot 10^{11}$ Гц, что соответствует длинам волн от 1 до 10 мм [59]. Одним из основных свойств ЭМИ ММД является зависимость результатов воздействия ЭМИ ММД от фазы биологического развития и от исходного состояния объекта: на нормальное функционирование здорового организма ЭМИ ММД практически не влияет [59-61], а при возникновении патологии может отрегулировать его функционирование в пределах, присущих данному биологическому виду [62].

Несколько лет назад группой саратовских исследователей впервые было предложено использовать электромагнитные колебания миллиметрового диапазона с частотами, соответствующими вращательным молекулярным спектрам важнейших клеточных метаболитов: NO, CO, O₂, CO₂, OH и др. [63, 64]. Поскольку молекулярные спектры излучения и поглощения клеточных метаболитов находятся в коротковолновой части субмиллиметрового (терагерцового) диапазона [65], который располагается на шкале электромагнитных волн между КВЧ и оптическим инфракрасным диапазонами [66], новое

направление получило название «терагерцовой терапии» (ТГЧ-терапии) [67].

Для реализации новых научных задач в ОАО ЦНИИИА (г. Саратов) был создан панорамно-спектрометрический измерительный комплекс с квазиоптическим рефлектометром, работающим в частотном диапазоне 118-600 ГГц [63, 64], т.к. именно указанный диапазон включает спектры резонансного поглощения и излучения молекул вышеупомянутых клеточных метаболитов [65], в т.ч. и молекулярный спектр излучения и поглощения NO (150,176...150,644 ГГц).

По мнению ряда современных авторов, при облучении ЭМИ терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра NO (ЭМИ ТГЧ-NO) может не только возрастать синтез эндогенного NO и повышаться его реактивная способность, но и увеличиваться продолжительность существования NO в клетках [68, 69].

В настоящее время выявлено положительное влияние ЭМИ ТГЧ-NO на функциональные свойства тромбоцитов и реологические параметры при облучении крови больных стенокардией в услови-

ях *in vitro* [70, 71], а также восстановление исходно нарушенных реологических показателей и функциональной активности тромбоцитов при облучении ЭМИ ТГЧ-NO белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса [69, 72].

В 2004г после изучения воздействия ЭМИ на частотах молекулярного спектра NO у здоровых добровольцев на кафедре терапии ФПК и ППС Саратовского медицинского университета впервые были начаты исследования по изучению влияния ТГЧ-терапии-NO у больных кардиологического профиля [73]. Первые результаты подтвердили предполагаемые вазоактивный, антиангинальный и гипокоагуляционный эффекты ТГЧ-излучения-NO [73], что позволяет рассматривать ЭМИ ТГЧ-NO в качестве нового перспективного направления в терапии кардиоваскулярной патологии, требующего серьезного изучения.

Таким образом, современные знания о биологических эффектах NO позволят выработать тактику и стратегию лечения многих сердечно-сосудистых заболеваний, которые протекают на фоне нарушения механизмов образования и утилизации этого соединения в организме человека.

Литература

1. Виноградов Н.А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме. Антибиот химиотер 1998; 43 (2): 24-9.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота и его обнаружение в биосистемах методом электронного парамагнитного резонанса. Успехи физ наук 2000; 4: 455-8.
3. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях. Биохимия 2000; 65(4): 485-503.
4. Ванин А.Ф. Нобелевская премия 1998 г. по физиологии и медицине. Природа 1999; 1: 1-7. или http://badis.narod.ru/home/histor/his_nobel.html
5. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода - новый класс сигнальных молекул. Успехи физиолог наук 1996; 27(4): 30-44.
6. Снайдер С.Х., Бредт Д.С. Биологическая роль окиси азота. В мире науки 1992; 7: 15-24.
7. Moncada S, Palmer RU, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol rev 1991; 43: 109-42.
8. Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций. Тер архив 1997; 3: 68-73.
9. Башкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата. Биохимия 1998; 63(7): 1020-8.
10. Северина И.С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов. Булл эксперим биол мед 1995; 3: 230-5.
11. Северина И.С. Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота. Биохимия 1998; 63(7): 939-47.
12. Garthwaite J, Charles SL, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intracellular messenger in the brain. Nature 1988; 336: 385.
13. Brune B, Lepetina E. Activation of a cytosolic ADP-ribosyltransferase by nitric oxide - generating agents. J Biol Chem 1989; 264: 8455.
14. Galione A. Ca²⁺-induced Ca²⁺ release and its modulation by cyclic ADP-ribose. Trends Pharmacol Sci 1992; 257: 387-9.
15. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-6.
16. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований. Биохимия 1998; 63(7): 867-9.
17. Журавлева И.А., Мелентьев И.А., Виноградов Н.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии. Клин мед 1997; 4: 18-21.
18. Хащенко О. Взаимодействие оксида азота и цитохрома Р-450 в печени. Биохимия 1998; 63(7): 984-91.
19. Тэйлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции. Биохимия 1998; 63(7): 905-23.
20. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Андриансцохайна Р. и др. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. Биохимия 1998; 63(7): 976-83.
21. Брюне Б., Сандау К., фон Кнетен А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути. Биохимия 1998; 63(7): 966-75.
22. Matsuoka I, Suzuki T. Mecaprine-induced elevation of cyclic GMP levels and acceleration of reversal of ADP-induced aggregation in washed rabbit platelets. J Cyclic Nucleotide Protein Phosphor Res 1983; 9: 5341-53.
23. Ignarro LG, Buga GM, Wood KS, et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Nat Acad Shi USA 1987; 84: 9265-9.
24. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature 1987; 327: 524-6.
25. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1988; 333: 664-6.
26. Knowles RG, Palacios M, Palmer RM, et al. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. Proc Nat Acad Shi USA 1989; 86: 5159-62.
27. Furchgott RF, Jothianandan D. Endothelium-dependent and independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light. Blood Vessels 1991; 28: 52-61.
28. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота. Биохимия 1998; 63(7): 992-1006.

29. Северина И.С. Гуанилатциклаза — функция в норме и при патологии. Вестн АМН СССР 1987; 7: 41-8.
30. Ebashi S. Ca^{2+} in biological systems. Experientia 1985; 41(8): 978-86.
31. Lewis MJ, Collins P, Lang D. Endothelium-derived relaxing factor, calcium and inositol phosphates. Biochim Soc Trans 1988; 16(4): 486-99.
32. Костюк П.Г., Чазов Е.И. Внутриклеточная сигнализация: биологические и медицинские аспекты проблемы. Успехи физиол наук 1988; 19(4): 3-7.
33. Крыжановский Г.Н. Патология регуляторных механизмов. Патол физиология и эксперим терапия 1990; 2: 3-6.
34. Волин М.С., Дэвидсон К.А., Камински П.М. и др. Механизмы передачи сигнала оксидант — оксид азота в сосудистой ткани. Биохимия 1998; 63(7): 958-65.
35. Чирков Ю.Ю., Тышук И.А., Северина И.С. Условия активации гуанилатциклазы тромбоцитов человека. Биохимия 1988; 53(9): 1520-7.
36. Чирков Ю.Ю., Тышук И.А., Северина И.С. и др. Гуанилатциклаза тромбоцитов человека при сахарном диабете. Бюлл эксперим биол мед 1989; 107(3): 300-7.
37. Лобанок Л.М., Лукша Л.С. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты. Мед новости 1999; 4: 21-9.
38. Starzik P. Effect of nitric oxide and prostacycline on deformability and aggregability of red blood cells of rats in vivo and in vitro. J Physiol Pharmacol 1999; 50: 629-37.
39. Ignarro LG. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1990; 30: 535-60.
40. Бышевский А.Ш., Галаян С.Л., Дементьева И.А. и др. Тромбоциты. Тюмень 1996; 250 с.
41. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб «СПбГМУ» 2000; 227 с.
42. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. и др. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике. Тромбоз, гемостаз и реология 2000; 3: 5-12.
43. Chen P, Sanders PW. Arginin abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp Rats. J Clin Invest 1991; 88: 1559-67.
44. Baylis C, Mitruka B, Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage. J Clin Invest 1992; 90: 278-81.
45. Cabrera C, Bohr D. The role of nitric oxide in the central control of blood pressure. Biochem biophys Res Commun 1995; 90: 347-51.
46. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. Lancet 1992; 339: 572-5.
47. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook I, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. New Engl J Med 1986; 315: 1046-51.
48. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. Lancet 1991; 338: 1546-50.
49. Petros A, Bennet D, Vallance P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension with septic shock. Lancet 1991; 338: 1557-8.
50. Thiemermann C, Szabo S, Mitchell JA, et al. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in haemorrhagic shock are mediated by nitric oxide. Proc nat Acad Sci USA 1993; 90: 261-7.
51. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) — a review. Keio J Med 1994; 43: 15-26.
52. Finbel SM, Oddis CV, Jacob TD, et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. Science 1992; 257: 387-9.
53. DeBelder A, Radomski MW, Why HJ, et al. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. Lancet 1993; 341: 84-5.
54. Balligand JJ, Kelly RA, Marsden PA, et al. Control of cardiac muscle function by endogenous nitric oxide signalling system. Proc Nat Acad Sci USA 1993; 90: 347-51.
55. Dudek R, Wildhirt S, Confort A, et al. Inducible nitric oxide synthase activity in myocardium after myocardial infarction in rabbit. Biochem biophys Res Commun 1994; 205: 1671-80.
56. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. Brit Heart J 1994; 72: 561-6.
57. Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г. Физиологическая роль цикла окиси азота в организме человека и животных. Физиол чел 1994; 20(3): 165-74.
58. Клещев А.Л., Мордвинцев П.И., Ванин А.Ф. и др. Создание физиологически активного депо окиси азота в организме животных. Бюлл Сиб отд АМН СССР 1989; 2: 41-4.
59. Бецкий О.В., Голант М.Б., Девятков Н.Д. Миллиметровые волны в биологии. Москва «Знание» 1988; 64 с.
60. Голант М.Б. О проблеме резонансного действия когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона на живые организмы. Биофизика 1989; 2: 339-48.
61. Голант М.Б. Резонансное действие когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона волн на живые организмы. Биофизика 1989; 6: 1004-14.
62. Голант М.Б. Биологические и физические факторы, обуславливающие влияние монохроматических электромагнитных излучений миллиметрового диапазона малой мощности на жизнедеятельность. В кн.: Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине. Москва 1985; 21-36.
63. Майбородин А.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д. и др. Панорамно-спектрометрический комплекс для исследования тонких структур молекулярных спектров физических и биологических сред. Биомед технол радиоэлектрон 2001; 8: 35-47.
64. Майбородин А.В., Креницкий А.П., Трошин О.Ф. и др. Квазиоптический генератор молекулярных КВЧ-спектров излучения атмосферных газов. Электрон промышленности 2002; 1: 100-9.
65. Башаринов А.Е., Тучков Л.Г., Поляков В.М., и др. Измерение радиотепловых и плазменных излучений в СВЧ-диапазоне. Москва «Сов. радио» 1968; 380 с.
66. Мериакри В.В. Состояние и перспективы развития линий передачи субмиллиметрового диапазона волн и устройств на их основе. Успехи соврем радиоэлектрон 2002; 12: 10-2.
67. Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: «Терагерцовая терапия» и «Терагерцовая диагностика». Биомед технол радиоэлектрон 2003; 12: 3-6.
68. Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Оксид азота и электромагнитное излучение КВЧ. Биомед технол радиоэлектрон 2002; 10: 95-108.
69. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Антипова О.Н. и др. Влияние иммобилизационного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота на тромбоциты белых крыс при иммобилизационном стрессе. Биомед технол радиоэлектрон 2004; 11: 4-11.
70. Киричук В.Ф., Волин М.В., Креницкий А.П. и др. Тромбоциты в реакциях системы гемостаза на КВЧ-воздействие. Саратов 2002; 189 с.
71. Киричук В.Ф., Малинова Л.И., Креницкий А.П. и др. Гемореология и электромагнитное излучение КВЧ-диапазона. Саратов 2003; 188 с.
72. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Иванов А.Н. и др. Восстановление микроциркуляторных расстройств под воздействием ЭМИ КВЧ на частотах оксида азота in vivo. ММ волны в биол мед 2004; 2(34): 57-69.
73. Паршина С.С., Киричук В.Ф., Головачева Т.В. и др. Первый опыт клинического применения электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота. Биомед технол радиоэлектрон 2004; 11: 46-54.

Поступила 14/09-2005