

(группа сравнения). Функциональный класс недостаточности кровообращения установлен по результатам теста с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Эхокардиографически измерены морфофункциональные гемодинамические параметры: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), его конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры, рассчитаны конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы ЛЖ, масса его миокарда и ее индекс, оценена систолическая и диастолическая функция ЛЖ. Системная оценка кровообращения выполнена с учетом количества, силы и соотношения корреляций разного знака по Пирсону. I ФК ХСН установлен у 73 человек, II – у 94, III – у 60 больных. Наибольшее количество корреляций найдено у пациентов со II ФК ХСН (132), свидетельствуя о мобилизации резервов адаптации, а наименьшее (87) – у больных с III ФК, указывающее на рассогласованность их внутрисистемной интеграции. У лиц с I ФК ХСН преобладали сильные связи (45), у пациентов с ХСН II ФК – корреляции средней силы (62). У лиц группы сравнения и пациентов с I ФК ХСН количество отрицательных корреляций превышало положительные, отражая относительную устойчивость функционирования кровообращения. В группах больных с ХСН II и III ФК выявлено обратное соотношение связей разного знака, свидетельствующее о напряженности механизмов компенсации и указывающее на вероятность их срыва. Наименьшее число обратных связей у больных ХСН III ФК указывало на неустойчивое состояние, предрасположенное к декомпенсации, подтверждаемое численным преобладанием корреляций слабой силы над средними и сильными и положительных над отрицательными. Оценка системных характеристик кровообращения позволила определить напряженность и устойчивость ее функционирования и прогнозировать прогрессирование функциональной недостаточности.

КАРДИОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНДУЦИРУЕМОЙ NO-СИНТЕАЗЫ

Парахонский А.П.

*Медицинский институт высшего
сестринского образования,
Краснодар, Россия*

Оксид азота (NO) обладает широким спектром биорегуляторных эффектов. Он является одним из наиболее мощных вазодилататоров. NO опосредует сосудорасширяю-

щие эффекты эндотелийзависимых вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина и др.), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора – эндотелина-1 и высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нейронов. Стабилизируясь, он может выполнять ауто- и паракринные функции. NO стимулирует синтез фактора роста и ангиогенез, но тормозит пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, влияет на апоптоз, поддерживает нормальную структуру сосудистой стенки.

Вызываемая дефицитом оксида азота (NO) дисфункция сосудистого эндотелия играет существенную роль в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС), а также атеросклеротического поражения сосудов. Об этом убедительно свидетельствуют многочисленные клинические и экспериментальные исследования. В различных клеточных структурах, в том числе кардиомиоцитах, содержатся три изоформы синтетаз NO – эндотелиальная (eNOS), индуцируемая (iNOS) и нейрональная (nNOS).

Ряд прямых и косвенных данных свидетельствуют о снижении экспрессии eNOS и концентрации NO при ИБС и сердечной недостаточности. Роль iNOS и nNOS не является столь однозначной как eNOS. Можно думать о различиях в пространственной локализации, физиологической регуляции и NO-генерирующей способности этих двух изоформ NOS, а также о различной выраженности оксидантного стресса, способствующего развитию апоптоза. Экспрессия iNOS в кардиомиоцитах возникает только в ответ на вызываемую цитокинами или биологическим стрессом (типа ишемии или реперфузии) индукцию этой изоформы.

Показано, что лейкоцитарная iNOS оказывает повреждающее действие на кардиомиоциты; однако экспрессия её в последних обладает протективным, защищающим структуру и функцию этих клеток эффектом, в том числе их β -адренергическую реактивность. Можно полагать, что различия в характере воздействия NO на лейкоциты и кардиомиоциты зависит от количества генерируемых в них (значительно больше в лейкоцитах) свободных радикалов кислорода. Кардиотропные эффекты NO широки. Помимо известного расширения им коронарных сосудов, NO оказывает положительный инотропный эффект, ускоряет релаксацию, укорачивает период сокращения миокарда, улучшает его растяжимость в диастоле, тормозит митохондриальное дыхание, изменяя механоэнергетическое сопряжение. Снижение уровня NO в

миокарде вызывает существенное нарушение его кардиотропных эффектов.

Характер действия NO на сократимость миокарда описывается двухфазной кривой: низкие концентрации NO, которые имеют место в нормальных физиологических условиях, то есть без стресса, оказывают положительное инотропное действие, в то время как высокие концентрации его вызывают негативное инотропное влияние. При этом предшествующая β -адренергическая стимуляция сдвигает нисходящее колено отмеченной бимодальной кривой влево, так что негативный инотропный эффект становится более выраженным. В эксперименте и в клинике показано, что вызываемая ишемией миокарда недостаточность сердца не сопровождается индукцией iNOS. Благоприятный эффект дефицита iNOS на постинфарктное ремоделирование миокарда и развитие недостаточности сердца обусловлены компенсаторной активацией в данных условиях eNOS.

РОЛЬ НЕЙРОНАЛЬНОЙ NO-СИНТЕТАЗЫ В ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Парахонский А.П.

*Медицинский институт высшего
сестринского образования,
Краснодар, Россия*

Эндотелий сосудов – активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путём осуществления ряда важнейших функций: модулирования тонуса сосудов, регуляции транспорта растворённых веществ в клетки сосудистой стенки, роста этих клеток, формирование внеклеточного матрикса, защиты сосудов от возможного неблагоприятного действия циркулирующих клеток и субстанций, контроля хемотаксических, воспалительных и репаративных процессов в ответ на локальное повреждение. Эти функции эндотелия сосудов осуществляется путём синтеза и выделения ряда биологически активных веществ, среди которых ведущее место занимает оксид азота NO, биорегуляторные эффекты которого во многом совпадают и по существу опосредуют многие функции сосудистого эндотелия.

Нейрональная NO-синтаза (nNOS) участвует в важных физиологических процессах, происходящих в сердце. Эта изоформа NOS локализована в саркоплазматическом ретикулуме. Она облегчает циклическое перемещение Ca^{2+} в нём, играет центральную роль

в осуществлении сопряжения возбуждения с сокращением. Кроме того, nNOS ограничивает активность ксантиноксидоредуктазы (XOR), которая является главным источником супероксиданиона ($O_2^{\cdot -}$) в нём. Синтезируемый ею NO облегчает циклические перемещения Ca^{2+} и увеличивает сократимость миокарда.

Возникновение дисфункции миокарда левого желудочка сопровождается транслокацией nNOS из саркоплазматического ретикулума в сарколемму. Это перемещение играет определённую роль в патогенезе недостаточности сердца, способствуя понижению β -адренергической реактивности. Механизм повышения активности XOR сложен и включает, по-видимому, опосредуемую nNOS посттрансляционную модификацию фермента. Сама XOR может катализировать образование NO путём восстановления нитратов, причём она деактивируется этой реакцией. Однако максимальное XOR-опосредуемое образование NO наблюдается в анаэробных условиях. Понижение содержания nNOS при инфаркте миокарда наряду с увеличением при этом продукции супероксиданиона, нарушает NO/редокс-баланс, что оказывает отрицательное влияние на многочисленные сигнальные процессы в кардиомиоцитах.

Специфическое взаимодействие NO с ферментами обусловлено их локализацией в кардиомиоцитах – NADPH в сарколемме, XOR в саркоплазматическом ретикулуме, что совпадает с внутриклеточной компартиментализацией eNOS и nNOS соответственно. Показано, что отсутствие nNOS увеличивает вызываемую инфарктом миокарда гипертрофию сердца. Основной причиной этого является нарушение редокс-баланса, так как известно, что оксидативный стресс, вызываемый как NADPH-оксидазой, так и ксантиноксидазой, приводит к гипертрофии миокарда, в то время как NO тормозит её развитие. В соответствии с этим, ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол понижает вызываемую инфарктом миокарда гипертрофию сердца. Инфаркт миокарда подавляет экспрессию не только nNOS, но и eNOS.

Таким образом, обе конститутивные формы NOS обладают чётким кардиопротективным эффектом при инфаркте миокарда. Это даёт основание полагать, что поддержание соответствующими средствами NO/редокс-баланса должно иметь важное терапевтическое значение при ишемической болезни сердца. Вызываемая дефицитом NO дисфункция сосудистого эндотелия играет существенную роль в патогенезе ишемической болезни сердца и атеросклеротического поражения сосудов.