

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 эндотелий сосудов осуществляет 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 ($\text{O}_2^{\cdot -}$) 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.