

Механизмы образования NO и его влияние на сосудистую стенку

Н.А Холмирзаева., М.Ш Бакиева., Р.М Юнусова

Наманганский Государственный Университет

E-mail: turdaliyevanazira1306@gmail.com

Аннотация: В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли оксида азота (NO), как универсального трансммиттера, в развитии различных патологических состояний. NO вызывает расслабление гладких мышц сосудов, участвует в защите от патогенов, является нейромедиатором, регулирует программируемую гибель и пролиферацию клеток, играет важную роль в секреторной и репродуктивной системе. В связи с этим целью настоящего обзора является попытка обобщить данные литературы для того, чтобы приблизиться к более глубокому пониманию возможностей использования NO в биологии и медицине. В статье рассматриваются биохимические механизмы синтеза оксида азота (NO), его регуляция и ключевая роль в поддержании сосудистого гомеостаза. Показано, что оксид азота является важным сигнальным медиатором, регулирующим сосудистый тонус, агрегацию тромбоцитов и воспалительные реакции. Особое внимание уделено участию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и влиянию дефицита NO на развитие эндотелиальной дисфункции. Рассмотрены современные подходы к коррекции нарушений метаболизма NO и их клиническое значение.

Ключевые слова: Оксид азота, эндотелий, сосудистая стенка, eNOS, эндотелиальная дисфункция, сосудистый тонус.

Mechanisms of NO formation and its effect on the vascular wall

N.A. Kholmiraeva., M.Sh. Bakieva., R.M. Yunusova

Namangan State University

E-mail: turdaliyevanazira1306@gmail.com

Annotation: Much attention is currently being paid to studying the role of nitric oxide (NO) as a universal transmitter in the development of various pathological

conditions. NO causes relaxation of vascular smooth muscles, participates in protection against pathogens, is a neurotransmitter, regulates programmed cell death and proliferation, and plays an important role in the secretory and reproductive systems. In this regard, the purpose of this review is to attempt to summarize the literature data in order to get closer to a deeper understanding of the possibilities of using NO in biology and medicine. The article discusses the biochemical mechanisms of nitric oxide (NO) synthesis, its regulation, and its key role in maintaining vascular homeostasis. It has been shown that nitric oxide is an important signaling mediator regulating vascular tone, platelet aggregation, and inflammatory reactions. Special attention is paid to the involvement of endothelial NO synthase (eNOS) and the effect of NO deficiency on the development of endothelial dysfunction. Modern approaches to the correction of NO metabolism disorders and their clinical significance are considered.

Key words: Nitric oxide, endothelium, vascular wall, eNOS, endothelial dysfunction, vascular tone.

Введение. В ходе наших исследований мы изучили что, оксид азота (NO) является универсальной сигнальной молекулой, обеспечивающей регуляцию сосудистого тонуса, гемостаза и иммунных реакций. Открытие его роли как эндотелий-зависимого релаксирующего фактора (EDRF) стало значительным достижением в физиологии сосудов. NO участвует в обеспечении нормального кровотока, препятствует тромбообразованию и развитию атеросклеротических изменений.

1. Биохимические механизмы образования оксида азота

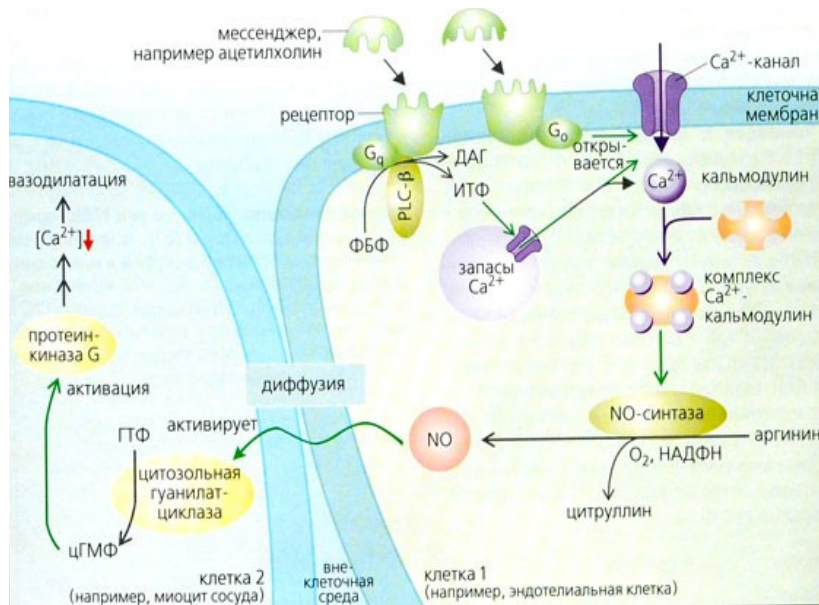
NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина с образованием L-цитруллина под действием фермента NO-синтазы (NOS). В организме человека выделяют три изоформы NOS:

eNOS (эндотелиальная NO-синтаза) — регулирует сосудистый тонус;

nNOS (нейрональная) — участвует в передаче нервных импульсов;

iNOS (индуцибельная) — активируется при воспалении и обеспечивает антимикробную защиту.

Реакция синтеза NO требует кофакторов: NADPH, FAD, FMN, тетрагидриобиптерина (BH₄) и Ca²⁺/кальмодулина



1 рис. Оксид азота NO как сигнальное

вещество

2. Регуляция активности эндотелиальной NO-синтазы

Активность eNOS регулируется множеством факторов:

Кальций-зависимый путь: повышение внутриклеточного Ca²⁺ активирует кальмодулин, усиливая синтез NO.

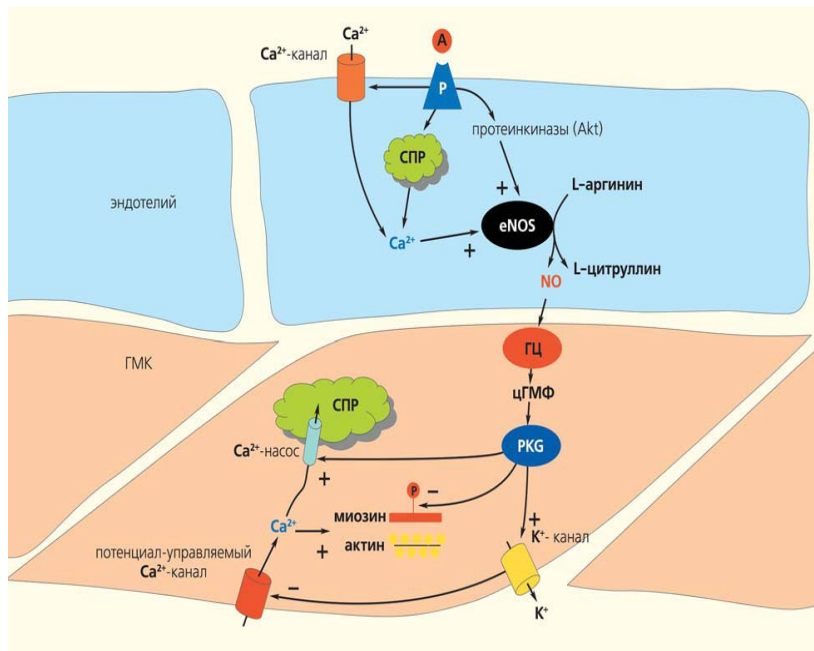
Фосфорилирование eNOS: активация сигнального пути PI3K/Akt повышает активность фермента.

Механическое воздействие кровотока: сдвиговое напряжение (shear stress) стимулирует выработку NO эндотелием, что является одним из ключевых факторов поддержания сосудистой адаптации.

3. Влияние NO на сосудистую стенку

Основной эффект NO заключается в вазодилатации — расслаблении гладкомышечных клеток сосудов. Молекула NO активирует растворимую

гуанилатциклазу (sGC), что приводит к накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Последующий каскад реакций вызывает снижение уровня внутриклеточного кальция и расслабление сосудистой стенки.



2 рис. Влияние NO на сосудистую стенку

Дополнительные эффекты NO включают:

Антитромботическое действие — подавление агрегации тромбоцитов;

Противовоспалительное действие — снижение экспрессии молекул адгезии и уменьшение миграции лейкоцитов;

Антипролиферативное действие — торможение избыточного роста гладкомышечных клеток сосудов.

4. Нарушение синтеза NO и сосудистая патология

Снижение продукции NO приводит к эндотелиальной дисфункции — первичному звену в развитии артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца. Основные причины дефицита NO:

Оксидативный стресс, при котором активные формы кислорода разрушают NO, образуя пероксинитрит (ONOO^-);

Недостаток кофактора BH_4 , приводящий к «разобщению» eNOS;

Инсулинорезистентность и хроническое воспаление, нарушающие внутриклеточные сигнальные пути.

5. Терапевтические подходы к коррекции дефицита NO

Современные методы повышения биодоступности NO включают:

использование L-аргинина и L-цитруллина как субстратов для NOS;

применение антиоксидантов (витаминов C и E, полифенолов);

физические нагрузки, стимулирующие эндотелиальную активность;

ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (например, силденафил), продлевающие действие цГМФ и усиливающие вазодилатацию.

Анализ литературы и обсуждение

Многочисленные исследования указывают, что синтез оксида азота (NO) играет ключевую роль в регуляции сосудистого тонуса и поддержании нормальной функции эндотелия. По данным Moncada и соавт. (1993), основным источником NO в сосудистой стенке является эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), активность которой зависит от наличия кофакторов, таких как тетрагидробиоптерин (BH_4), и аминокислоты L-аргинина.

Исследования Förstermann и Sessa (2012) показывают, что NO обеспечивает вазодилатацию за счёт активации гуанилатциклазы и повышения уровня циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов. Нарушение синтеза NO или его биодоступности приводит к эндотелиальной дисфункции, являющейся ранним этапом развития атеросклероза и гипертонии. Современные публикации (Pacher et al., 2007; Gkaliagkousi & Douma, 2009) подтверждают, что избыток активных форм кислорода вызывает «разобщение» eNOS, что приводит к образованию супероксид-аниона вместо

NO. Это состояние снижает антиоксидантный потенциал сосудистой стенки и способствует воспалительным реакциям.

Методологическая основа исследования

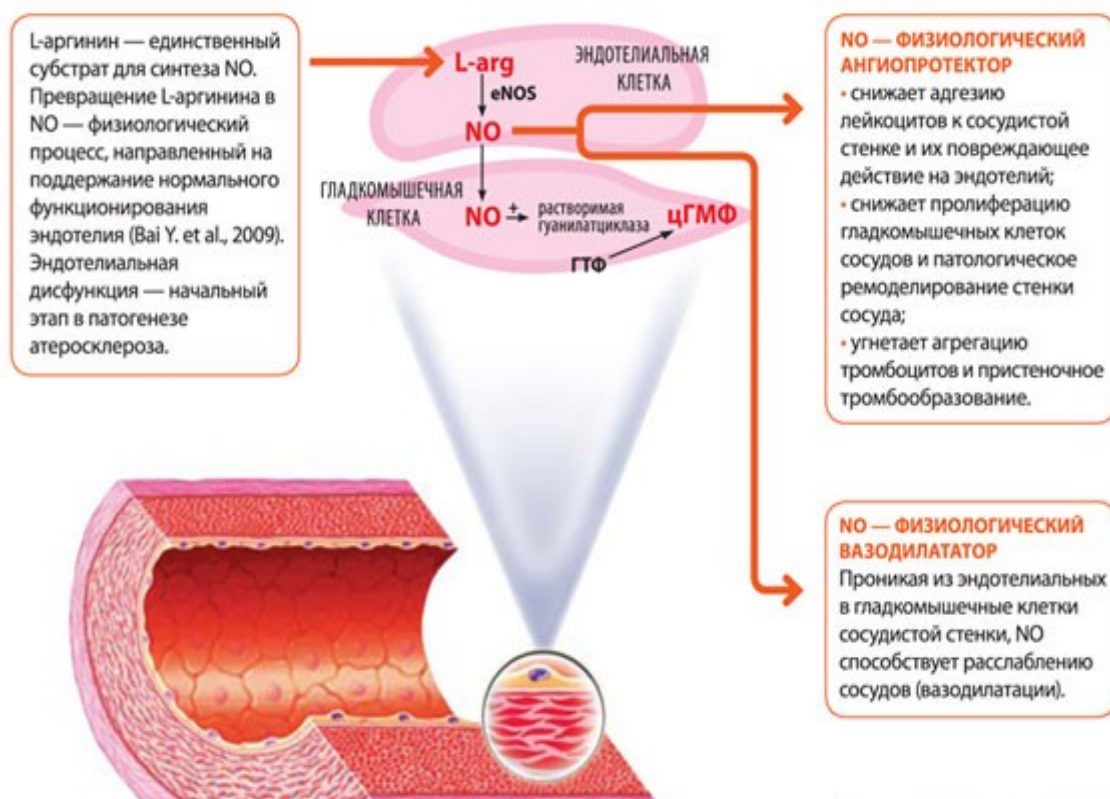
Настоящая работа основана на анализе и обобщении научной литературы, опубликованной в ведущих международных базах данных (PubMed, Scopus, Google Scholar) за период 1993–2024 гг. При анализе учитывались результаты экспериментальных и клинических исследований, посвящённых механизмам образования NO, регуляции активности eNOS, а также влиянию оксида азота на сосудистую стенку и эндотелиальную функцию. Сравнительный анализ источников позволил выявить общие закономерности, тенденции и противоречия в современных представлениях о роли NO в физиологии сосудов.

Результаты анализа и обсуждение

Обобщение литературных данных показало, что:

Эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) является основным ферментом, отвечающим за физиологический синтез NO в сосудистой стенке. Активность eNOS регулируется множеством факторов — от уровня L-аргинина и BH_4 до влияния гормонов, сдвигов в окислительно-восстановительном балансе и механического сдвига кровотока. Дефицит NO приводит к снижению сосудистой эластичности, повышению агрегации тромбоцитов и развитию эндотелиальной дисфункции.

Избыточное образование реактивных форм кислорода (ROS) приводит к инактивации NO и формированию пероксинитрита (ONOO^-), что вызывает окислительный стресс и повреждение сосудистой стенки. Восстановление нормального уровня NO рассматривается как перспективное направление терапии сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, ишемическую болезнь сердца и диабетическую ангиопатию.



З рис. Образование и механизм действие NO.

Заключение

На основании анализа литературы можно сделать вывод, что оксид азота играет фундаментальную роль в регуляции сосудистого тонуса и защите эндотелия от повреждений. Нарушение его синтеза или инактивация под действием окислительных стресс-факторов приводит к развитию сосудистых патологий. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение механизмов регуляции eNOS, поиск новых антиоксидантных и донорных соединений, способных поддерживать физиологический уровень NO в сосудистой системе.

Список использованной литературы:

1. Bakiyeva M. Sh., Rustamova Sh. R., Rakhmonov T. O., Sharipova N. N., Mukhitdinova Kh. S. Benzoylgeteratisin alkaloidining kalamush aortasidagi silliq

- mushak hujayralarining funksional faolligiga gipotenziya ta'siri. Academic Research Journal, 2022, 1(2): 24–30. <https://doi.org/10.5281/zenodo.6653236>
2. Bakiyeva M. Sh., Zaynobiddinov A. D., Usmanov P. B., Esimbetov A. T. Geteratisin va 6-O-benzoylgeteratisinning aorta silliq mushak hujayralari funksional faolligiga vazorelaksant ta'siri. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences, O'zbekiston Fanlar Akademiyasi – Toshkent, 2007. — 16 b
 3. Дефицит кофактора BH4 и «разобщение» eNOS: механизмы, последствия для сосудистой функции // Cardiovascular Research. – 2005. – Vol. 65, No. 4. – P. 768–776.
 4. Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease // Free access review. – 2014.
 5. Endothelial dysfunction due to eNOS uncoupling – возможные механизмы и терапевтические цели // Frontiers in Physiology. – 2023. – Article 1165432.
 6. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of cardiovascular disease // Circulation Research. – 2017.
 7. Regulation of nitric oxide generation and consumption // Review. – 2001.
 8. Nitric oxide and related aspects underlying angina // Open Cardiovascular Medicine Journal. – 2017.
 9. Modulation of nitric oxide synthases by oxidized LDLs // International Journal of Molecular Sciences. – 2019.
 10. New therapeutic implications of endothelial nitric oxide synthase uncoupling // International Journal of Molecular Sciences. – 2019.