

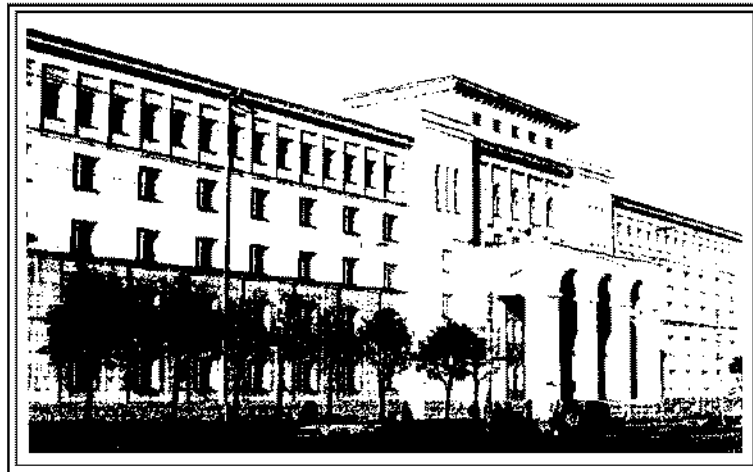
ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 14, №4

2015



ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

СИНТАЗА ОКСИДА АЗОТА И ЭНДОГЕННЫЙ ОКСИД АЗОТА В ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ КЛЕТКИ© **Пожилова Е.В., Новиков В.Е.***Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме: В обзорной статье представлен анализ результатов научных исследований о роли синтазы оксида азота (NOS) и эндогенного оксида азота (NO) в функционировании клетки в физиологических условиях и при развитии различных заболеваний, включая состояния гипоксии и ишемии. Оксид азота синтезируется несколькими изоформами NO-синтазы. Показано, что NOS и NO регулируют многие физиологические процессы в клетке, участвуют в индукции и реализации механизмов клеточной адаптации. Рассматриваются комплексные механизмы адаптации клетки с участием NO. Эффекты NO зависят не только от концентрации, но также от места его продукции изоформами NOS и отличаются разнообразием проявлений. Обсуждается возможность фармакологической регуляции активности NO-синтазы и процессов генерации NO с профилактической и лечебной целью при различных патологических состояниях. Такой подход открывает новые перспективы эффективной фармакотерапии широкого круга заболеваний путем направленного регулирования синтеза эндогенного NO.

Ключевые слова: синтаза оксида азота (NOS), изоформы NOS, эндогенный оксид азота (NO), физиология и патология клетки

PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL VALUE OF CELLULAR SYNTHASE OF NITROGEN OXIDE AND ENDOGENOUS NITROGEN OXIDE

Pozhilova E.V., Novikov V.E.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The review represents analysis of scientific studies that investigated the value of nitrogen oxide synthase (NOS) and endogenous nitrogen oxide (NO) in cell functioning in physiological conditions and in various diseases, including conditions of hypoxia and ischemia. Nitrogen oxide is synthesized by several isoforms of NO-synthase. It has been shown that NOS and NO regulate many cellular physiological processes; participate in induction and realization of mechanisms of cellular adaptation. The review considers complex mechanisms of cellular adaptation with participation of NO. Effects of NO depend not only on concentration, but also on the place of its production by means of NOS isoforms. The effects are characterized by a variety of manifestations. Opportunity of prophylactic and therapeutic pharmacological regulation of NO-synthase activity and NO generation is discussed. Such approach opens new perspectives of effective pharmacotherapy in various diseases on the basis of target regulation of endogenous NO synthesis.

Key words: nitrogen oxide synthase (NOS), NOS isoforms, endogenous nitrogen oxide (NO), cellular physiology and pathology

Введение

В 1998 г. ученые Р. Фурчготт, Л. Игнарро и Ф. Мьюред были удостоены Нобелевской премии за работы, касающиеся объяснения роли окиси азота [NO] как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе [7]. С тех пор выяснению механизмов, связанных с участием NO в функционировании клетки в условиях физиологии и при развитии различных заболеваний, посвящены многие научные труды, и этот вопрос еще долго будет привлекать внимание исследователей [1, 3, 8].

К настоящему времени накоплен огромный экспериментальный и клинический материал по метаболизму NO, установлены субстрат, ферменты и изоферменты, принимающие участие в биосинтезе оксида азота, тканевая специфичность изоферментов синтазы оксида азота (NOS), молекулярный механизм физиологического и патофизиологического эффекта NO. Разработаны препараты, активирующие и ингибирующие функцию изоферментов NOS. Установлена функциональная взаимосвязь и сопряженность эффектов оксида азота с другими биологически активными веществами и регуляторными белками в регуляции функций клеток различных тканей организма [6, 18, 19, 21].

Из этого следует, что изоферменты NOS и сам NO являются важными мишенями для фармакологического воздействия при многих патологических состояниях, в том числе в условиях гипоксии и ишемии. Вопросы повышения резистентности организма к развитию гипоксии и ишемии очень актуальны в медико-биологических исследованиях, поскольку эти состояния в той или иной мере сопутствуют течению многих заболеваний [5, 11, 16, 20, 26]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, значение оксида азота в системной регуляции гомеостаза клеток и тканей до сих пор вызывает научные дискуссии. Роль NOS и эндогенного NO в физиологии и патологии клетки требует дальнейшего анализа с целью научного обоснования возможности и практической целесообразности их фармакологической регуляции.

Изоформы синтазы оксида азота и эндогенный оксид азота

В тканях организма эндогенный оксид азота синтезируется из гуанидинового атома азота L-аргинина ферментом синтазой оксида азота (NOS), которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина. Синтаза оксида азота также продуцирует неактивный конечный продукт L-цитруллин, который является маркером активности NOS. NO-синтазы составляют семейство ферментов, несколько различающихся по аминокислотной последовательности белковой части молекулы и механизмам, регулирующим их активность. Но все NO-синтазы катализируют одну и ту же реакцию превращения аминокислот с образованием оксида азота. В настоящее время хорошо изучена структура основных изоформ NO-синтазы (NOS), и хромосомная локализация генов, ответственных за синтез ферментов. Традиционно выделяют три основные изоформы NO-синтазы: нейрональную, макрофагальную и эндотелиальную (обозначаются соответственно как NO-синтаза I, II и III). Нейрональная и эндотелиальная изоформы фермента постоянно присутствуют в соответствующих клетках и называются конститутивными, а вторая изоформа (макрофагальная) является индуцибельной (фермент синтезируется в ответ на определенное внешнее воздействие на клетку).

По физиологическим свойствам изоформы синтазы оксида азота подразделяются на Ca^{2+} -кальмодулинзависимые “конститутивные” NOS (сNOS), включающие нейрональную (nNOS) и эндотелиальную (eNOS), и Ca^{2+} -кальмодулиннезависимую “индуцибельную” (iNOS). Активность индуцибельной NO-синтазы не зависит от уровня кальция/кальмодулина, поскольку, как полагают, кальмодулин постоянно и прочно связан с ферментом [32]. Активность конститутивных изоформ фермента прямо зависит от внутриклеточной концентрации ионов кальция или кальмодулина и повышается под влиянием различных агентов, приводящих к увеличению их уровня в клетке. Конститутивные изоформы NO-синтазы имеют преимущественно физиологическое значение, поскольку количество образуемого ими NO относительно невелико. Индуцибельные изоформы NO-синтазы проявляют активность через несколько часов после внешнего воздействия на клетку (около 6-8 часов). Это время необходимо для активации генов и начала синтеза фермента. Индуцирующими агентами для iNOS являются эндотоксины, γ -интерферон, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α . Активируют индукцию iNOS цитокины и липополисахариды бактерий [40]. Индуцибельные NOS продуцируют огромные (в 100-1000 раз больше, чем сNOS) количества NO. Поскольку высокие дозы NO токсичны для клеток, эта изоформа фермента считается патологической в отличие от конститутивной.

Индуцибельная NOS не связана с мембранными белками и является цитозольным ферментом. Конститутивные изоформы NOS связаны с мембранными белками клеток. Не так давно во внутренней мембране митохондрий головного мозга выявлена своеобразная синтаза оксида азота, которая идентифицирована как сNOS, однако по основным характеристикам она соответствует iNOS [33, 43]. Среди ученых нет единого взгляда на то, что представляет собой митохондриальная NOS (mtNOS). Возможно, это отдельная изоформа фермента NO-синтазы, а может быть модифицированная индуцибельная NOS [3, 44].

Физиологическая роль оксида азота

Биосинтез NO в клетках организма в физиологических условиях реализуется в основном конститутивной NO-синтазой. Молекула оксида азота имеет неспаренный электрон на внешней p -орбитали, обладает свойствами свободного радикала, что обуславливает высокую химическую реактивность и короткий полупериод жизни. Среднее время жизни NO *in vivo* составляет 5-30 секунд. За это время происходит его взаимодействие со своими мишенями (в основном тиолами и переходными металлами) или же NO окисляется, в частности, цитохром-С-оксидазой до неактивных нитрата и нитрита, или образует так называемые активные формы азота (нитрозоний, нитроксил, пероксинитрит). Среди факторов, влияющих на время жизни NO, можно выделить активацию процессов свободнорадикального окисления (например, в условиях гипоксии), что

увеличивает дефицит эндогенного NO за счет его ускоренной деградации активными формами кислорода [22, 25].

Оксид азота способен оказывать как активирующее, так и ингибирующее действие на различные метаболические процессы, протекающие в организме человека. С его участием регулируется большое количество сигнальных путей, обеспечивающих как компенсаторно-приспособительную реакцию клеток на экстремальные воздействия, так и, наоборот, запрограммированную гибель клеток [4, 24, 30]. Физиологическая роль NO в клетке обусловлена его участием в регуляции тонуса сосудов, сократимости миокарда и скелетных мышц, тонуса бронхов и моторики ЖКТ. В качестве сигнальной молекулы NO модулирует процессы ангиогенеза и регенерации, ингибирует адгезию форменных элементов крови к эндотелию, является медиатором многих видов чувствительности, участвует в процессах высшей нервной деятельности, регулирует активность митохондрий и редокс-гомеостаз, является эффектором иммунных реакций [36, 46, 47]. Кроме перечисленных физиологических функций оксид азота выполняет регуляторную роль в обмене нейротрансмиттеров. В центральной и периферической нервной системе NO регулирует секрецию возбуждающих аминокислот (глутамата и аспартата), а также важнейших нейромедиаторов (дофамина, норадреналина, серотонина, ацетилхолина, гамма-аминомасляной кислоты). NO играет существенное значение в функционировании нейронов головного мозга, в потенцировании долговременной памяти [2, 39, 45].

Известно регуляторное действие оксида азота на митохондриальное дыхание. NO имеет высокий аффинитет к железосодержащей цитохромксидазе - финальному акцептору в электронтранспортной цепи митохондрий. Ферменты митохондриальной дыхательной цепи входят в спектр биомишеней оксида азота и его метаболитов [31, 38]. Цитохромы митохондриальной цепи электронного транспорта способны реагировать с оксидом азота, но физиологические последствия этого взаимодействия пока не установлены.

Оксид азота, будучи синтезирован в одних клетках, способен влиять на метаболические процессы, как в этих клетках, так и в других, расположенных по соседству. NO действует на клеточные структуры, в том числе и на митохондрии, и вызывает развитие не только адаптивных реакций, но и ряда явлений, способных индуцировать патологические изменения в клетке и приводящих к апоптозу.

Роль оксида азота в патологии

Учитывая важные физиологические функции NO в интактном организме, следует ожидать, что в случае развития заболеваний этот радикал будет вовлечен в формирование многих патологических реакций. В настоящее время в эксперименте и клинике определены целые группы заболеваний, в развитии которых регистрируются выраженные изменения в обмене NO. Среди них, прежде всего, болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертония, инфаркт миокарда, легочная гипертензия, атеросклероз, инсульты. Значительная роль отводится NO в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Изменения активности NO-синтазы и генерации NO отмечены при аутоиммунных заболеваниях и диабете, остром и хроническом воспалении различных органов и тканей, онкологических заболеваниях, болезнях почек, легких и др. [29, 35, 42].

Следует отметить полифункциональность действия NO, которую нельзя сводить только к «положительным» или только к «отрицательным» эффектам. Биологический ответ клетки на NO в значительной степени определяется условиями генерации этого соединения (где, когда и в каком количестве продуцируется). Повышение активности NO-синтазы и продукции NO может выполнять не только положительную роль, но и оказывать повреждающее влияние на клетки. Это связано с разнонаправленным действием механизмов, опосредующих эффекты NO, в результате чего ответ клетки на один и тот же стимул может быть принципиально разным [27].

В больших концентрациях, образующихся, как правило, индуцибельной изоформой NO-синтазы, NO может вызывать токсический эффект, связанный как с прямым действием на железосодержащие ферменты клетки, так и с образованием сильного окислителя, очень реакционного и токсичного свободнорадикального соединения пероксинитрита (ПН). Пероксинитрит (ONOO-) образуется при взаимодействии NO с супероксидным анион-радикалом (O₂⁻). Токсический эффект NO и ПН проявляется, прежде всего, в ингибировании митохондриальных ферментов, что приводит к дисфункции митохондрий, снижению продукции АТФ [36, 42]. Возможно, именно с этим связаны нарушения процессов окислительного фосфорилирования и энергетического обмена в мозговой ткани в динамике черепно-мозговой травмы [9, 14, 15].

При многих патологических состояниях (стресс, гипоксия, ишемия и др.) имеет место гиперпродукция активных форм кислорода и их взаимодействие с NO с образованием

пероксинитрита [12, 13, 25, 28]. Следовательно, оксид азота является одним из ключевых факторов в патофизиологии окислительного стресса, а пероксинитрит анион участвует в реализации окислительного стресса. Он индуцирует повреждение ДНК и мутации, подавляет активность ферментов, участвующих в репликации ДНК, и может непосредственно повреждать ДНК. Повреждение ДНК под влиянием NO и ПН является одной из причин развития апоптоза [34]. Показано, что избыточное образование NO и ПН стимулирует в клетке синтез белка p53, который в свою очередь индуцирует экспрессию апоптогенных белков Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein) [1].

Примерами токсического действия NO на клетки организма являются основные нейродегенеративные заболевания ЦНС, такие как ишемический инсульт, эпилепсия и другие судорожные расстройства, болезни Паркинсона и Альцгеймера, боковой ангиотрофический склероз и т.д. В основе развития этих расстройств лежит избыточная продукция оксида азота в результате гиперактивации глутаматных рецепторов NMDA-подтипа, ведущей к повышению содержания внутриклеточного кальция и активации NO-синтазы [27]. Избыточная продукция NO индуцибельной формой NO-синтазы - важное звено в патогенезе острой недостаточности кровообращения при тепловом, кардиогенном, септическом и других видах шока. iNOS играет чрезвычайно важную роль в патогенезе многих экстремальных состояний. Ее активация существенно повышает уровень NO в крови у больных с тяжелой сочетанной травмой. Уровень оксида азота, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α существенно повышается в активной фазе ревматоидного артрита. Повышение уровня NO может быть одной из причин спонтанного кровотечения при уремии, поскольку оксид азота ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, а ингибирование iNOS при хронической почечной недостаточности полностью нормализует параметры свертывающей системы крови.

В то же время, действие ряда факторов (липопротеины низкой плотности, высокие концентрации глюкозы, ишемия) может вызывать снижение продукции NO как за счет ингибирования NO-синтаз, так и за счет снижения их экспрессии. При этом низкий уровень оксида азота приводит к повышению тонуса сосудов, свертываемости крови и снижению иммунитета, тем самым, способствуя развитию гипертензии, атеросклероза, тромбозов, ишемической болезни сердца, инфекционных заболеваний и опухолевого роста [1, 27].

Перспективы фармакологической регуляции NOS/NO

Выяснение роли оксида азота в физиологии и патологии клетки делает возможным модулирующее воздействие на системы генерации NO с тем, чтобы усилить защитное и физиологическое действие NO и, в то же время, ограничить его повреждающие эффекты. При этом следует учитывать, что в соответствии с данными научных исследований, эффекты оксида азота зависят не только от концентрации, но также от места его продукции изоформами NOS, диффузии в клетках и тканях, взаимодействия с реактивными формами кислорода и, возможно, от других факторов. Поэтому как концентрацию, так и место генерации NO в тканях организма из субстратов или фармакологических донаторов оксида азота рекомендуют принимать во внимание при прогнозировании результатов его биологического действия. Показано, что в условиях нормоксии разная пороговая концентрация NO активирует различные сигнальные пути [17, 49].

Сегодня открываются перспективные возможности фармакологической регуляции содержания оксида азота в организме. Уникальные биологические свойства NO и его участие в разнообразных физиологических и патофизиологических процессах являются научным основанием целесообразности фармакологической регуляции уровня данного соединения в профилактических и лечебных целях. Возможны следующие способы изменения содержания NO в клетках: регуляция уровня субстрата (L-аргинина), активация/индукция или ингибирование изоформ NO-синтазы, применение донаторов NO или инактивация NO.

В медицинском плане более перспективными представляются способы регуляции NO с помощью специфических ингибиторов отдельных изоформ NO-синтазы. Ингибиторы NOS могут иметь практическое значение в лечении патологических состояний, протекающих с избыточной продукцией NO (воспалительные и дегенеративные заболевания, сепсис, эндотоксемии), и проявлять широкий спектр фармакологических свойств, в том числе оказывать кардио- и нейропротекторное действие [23, 29, 42]. Установлена чрезвычайно важная роль NO в регуляции сосудистого тонуса. Под влиянием оксида азота происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции [10]. Поэтому одной из перспективных мишеней противовоспалительной терапии может оказаться ядерный фактор транскрипции NF κ B.

Продуцирующие NO в тканях организма изоформы NO-синтазы существенно отличаются участием в физиологических и различных патологических процессах [35, 48]. К сожалению, синтезируемые к настоящему времени специфичные ингибиторы NOS, например N5-(1-имно-3-бутенил)-L-орнитин, не обладают абсолютной избирательностью действия. Так как NO является полиорганным медиатором метаболизма, то резкое изменение его генерации может привести к нарушению функциональной активности многих биосистем.

В лечебной практике возможно применение донаторов NO, способных увеличивать концентрацию оксида азота и с определенной избирательностью воздействовать на клетки и ткани. Такой подход особенно актуален при состояниях ишемии и гипоксии. В настоящее время показана возможность для некоторых донаторов NO (S-нитрозо-N-ацетил-D,L-пеницилламин, S-нитрозоглютамин) индуцировать накопление и активность фактора адаптации к гипоксии (HIF-1), что делает подобные соединения потенциально перспективными в лечении ишемических заболеваний. Выявлено, что процесс повышения активности HIF-1 с помощью донаторов NO связан с активацией сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (фосфатидилинозитол-3киназный сигнальный путь), который контролирует ключевые функции клетки. NO может связываться с железом HIF-гидроксилазы, блокировать связывание с ним кислорода и тем самым подавлять реакцию гидроксирования фактора адаптации к гипоксии [41, 49].

Разработка новых фармакологических средств, как и применение уже известных лекарственных препаратов, воздействующих на физиологические и патофизиологические процессы, опосредуемые оксидом азота, несомненно, приведет к значительному прогрессу в фармакотерапии многих распространенных заболеваний.

Заключение

Синтаза оксида азота и эндогенный NO являются важнейшими функционально-метаболическими компонентами клетки и во многом определяют ее гомеостаз. Они регулируют многие физиологические процессы в клетке, участвуют в индукции и реализации механизмов клеточной адаптации. С участием NO регулируется большое количество сигнальных путей, обеспечивающих как компенсаторно-приспособительную реакцию клеток организма на экстремальные воздействия, так и, наоборот, запрограммированную гибель клеток. Оксид азота синтезируется несколькими изоформами NO-синтазы, имеющими тканевую специфичность. Эффекты NO зависят от места синтеза, концентрации и отличаются разнообразием проявлений, что не всегда позволяет предугадать конечный результат такого действия. Это, в свою очередь, затрудняет возможность фармакологической регуляции метаболизма NO и повышает требования к разработке и применению лекарственных веществ подобного действия.

Наличие NOS в нескольких тканеспецифичных изоформах позволяет использовать каждую из них в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Лекарственные препараты могут по-разному влиять на активность NOS и стимулировать либо ингибировать продукцию NO. Для клинической медицины сегодня актуальна разработка селективных ингибиторов индуцибельной формы NO-синтазы, так как ее активация значительно повышает уровень NO и имеет существенное значение в патогенезе сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, воспалительных и других заболеваний, а также в патогенезе многих экстремальных состояний. Поиск лекарственных средств, селективно влияющих на активность NOS и генерацию оксида азота, открывает новые возможности эффективной фармакотерапии широкого круга заболеваний путем направленного регулирования синтеза эндогенного NO.

Литература

1. Беленичев И.Ф., Черный В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
2. Воронцова О.Н., Бондаренко Н.А. Участие оксида азота в механизмах быстрого изменения состояния центральных дофаминовых рецепторов // Нейрохимия. – 2003. – Т.20, №3. – С. 206-211.
3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 376 с.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Индукторы регуляторного фактора адаптации к гипоксии // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С. 134-144.

5. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
6. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2014. – Т.13, №4. – С. 24-33.
7. Литвинов А.В., Литвинова И.А. Нобелевская плеяда медицинских открытий. – Смоленск: Из-во «Смоленская городская типография», 2008. – 208 с.
8. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маклет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // *Вестник РАМН.* – 2007. – №2. – С. 25-34.
9. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // *Психофармакология и биологическая наркология.* – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
10. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
11. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперимента // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
12. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Фармакология гепатопротекторов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2005. – Т.4, №1. – С. 2-20.
13. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45.
14. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
15. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68.
16. Новиков В.Е., Крюкова Н.О., Новиков А.С. Гастропротекторные свойства мексидола и гипоксена // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2010. – Т.73, № 5. – С. 15-18.
17. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
18. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
19. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
20. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Перспективы применения индукторов фактора адаптации к гипоксии в терапии ишемических заболеваний // *Вестник уральской медицинской академической науки.* – 2014. – №5(51). – С. 132-138.
21. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
22. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль активных форм кислорода в физиологии и патологии клетки и их фармакологическая регуляция // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №4. – С. 13-21.
23. Плотникова Е.Д., Нуриева Е.В., Перегуд Д.И. и др. Молекулярное моделирование, рентгеноструктурный анализ и изучение iNOS-ингибирующей активности гидрохлорида 3-имино-2,4-дiazобидцикло [3.3.1]нонан-1-ола // *Журнал органической химии.* – 2013. – Т.49, №8. – С. 1128-1131.
24. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.
25. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22.
26. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.

27. Серая И.П., Нарциссов Я.Р. Современные представления о биологической роли оксида азота // Успехи современной биологии. – 2002. – Т.122, №3. – С. 249-258.
28. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта метсидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
29. Филимонова М.В., Южаков В.В., Шевченко Л.И. и др. Экспериментальное исследование противоопухолевой активности нового ингибитора синтаз оксида азота T1023 // Молекулярная медицина. – 2015. – №1. – С. 61-64.
30. Шиманская Т.В., Добровольский Ф.В., Сагач В.Ф. Роль оксида азота в модуляции открытия митохондриальных пор при ишемии-реперфузии изолированного сердца // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2007. – №3. – С. 121-126.
31. Шумаев К.Б., Свириева И.В., Губкина С.А., Кривова Т.С., Топунов А.Ф., Ванин А.Ф., Рууге Э.К. Образование динитрозильных комплексов железа в митохондриях сердца // Биофизика. – 2010. – Т.55, №3. – С. 460-466.
32. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochemical Journal. – 2001. – V.357. – P. 593-615.
33. Bolaños J.P., Heales S.J.R. Persistent mitochondrial damage by nitric oxide and its derivatives: neuropathological implications // Front Neuroenergetics. – 2010. – V.2. – P. 1-9.
34. Brune B., von Knethen A., Sandau K.B. Nitric oxide and its role in apoptosis // European Journal of Pharmacology. – 1998. – V.351, N3. – P. 261-272.
35. Dedkova E.N., Blatter L.A. Trimetazidine effects on the mitochondrial metabolism during rabbit heart failure // The Journal of Physiology. – 2009. – Vol.587, N4. – P. 851-872.
36. Forstermann U., Sessa W.S. Nitric oxide synthases: regulation and function // European Heart Journal. – 2012. – V.33, N.7. – P. 829-837.
37. Gualano B., Artioli G.G., Poortmans J.R., Lancha A.H. Exploring the therapeutic role of creatine supplementation // Amino Acids. – 2010. – V.38. – P. 31-44.
38. Guilivi C. Mitochondria as generators and targets of nitric oxide // Mitochondrial Biology: New Perspectives: Novartis Foundation Symposium. – 2007. – V.287. – P. 92-100.
39. Hanania T., Johnson M. Regulation of neurotransmitter release by endogenous nitric oxide in striatal slices // European Journal of Pharmacology. – 1998. – V. 359. – P. 111-117.
40. Kolodziejcki P.J., Musial A., Koo J.S., Eissa N.T. Ubiquitination of inducible nitric oxide synthase is required for its degradation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2002. – V.99, N19. – P. 12315-12320.
41. Nagle D.G., Zhou Yu-Dong. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) // Current Pharmaceutical Design. – 2006. – Vol.12, N21. – P. 2673-2688.
42. Omar S.A., Webb A.G. Nitrite reduction and cardiovascular protection // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2014. – V.73. – P. 57-69.
43. Parihar M.S., Parihar A., Villamena F.A., Vaccaro P.S., Ghafourifar P. Inactivation of mitochondrial respiratory chain complex I leads mitochondrial nitric oxide synthase to become pro-oxidative // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – V.367, N4. – P. 761-767.
44. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor -1 // Molecular pharmacology. – 2006. – Vol.70, N5. – P. 1469-1480.
45. Sequeira S.M., Malva J.O., Carvalho A.P., Carvalho C.M. Presynaptic N-methyl-D-aspartate receptor activation inhibits neurotransmitter release through nitric oxide formation in rat hippocampal nerve terminals // Molecular Brain Research. – 2001. – V.89. – P. 111-118.
46. Tang L., Wang H., Ziolo M.T. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure // Pharmacology & Therapeutics. – 2014. – V.142, N.3. – P. 306-315.
47. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2010. – V.30, N.4. – P. 643-647.
48. Villanueva C., Giulivi C. Subcellular and cellular locations of nitric-oxide synthase isoforms as determinants of health and disease // Free Radical Biology and Medicine. – 2010. – V.49, N.3. – P. 307-316.
49. Zagorska A., Dulak J. HIF-1: knowns and unknowns of hypoxia sensing // Acta Biochimica Polonica. – 2004. – V.51, №3. – P. 563-585.

Информация об авторах

Пожилова Елена Васильевна – ассистент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info