

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №1

2016



ОБЗОРЫ

УДК 615.015:616-001.8

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ СИНТАЗА ОКСИДА АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ КЛЕТочНОЙ АДАПТАЦИИ И ЕЁ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ

© Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в механизмах регуляции процессов адаптации клетки к воздействию экстремальных факторов активное участие принимает митохондриальная синтаза оксида азота (mtNOS). Она тесно функционально взаимосвязана с другими регуляторными митохондриальными факторами и участвует в реализации реакций адаптации клетки на гипоксию, ишемию и другие патогенные воздействия. В обзорной статье представлен анализ роли mtNOS в функционировании клетки в условиях гипоксии, ее влияние на апоптоз. Рассматриваются комплексные механизмы адаптации клетки с участием митохондриального оксида азота (NO). Отмечается, что митохондриальный NO является модулятором клеточного дыхания, синтеза АТФ, активности митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов, митохондриальной мегапоры и специфического белкового фактора адаптации к гипоксии. Обсуждается возможность фармакологической регуляции активности mtNOS. Такой подход представляется перспективным направлением поиска новых лекарственных средств для фармакотерапии заболеваний, в генезе которых имеют место состояния гипоксии и ишемии. Модулируя активность mtNOS и синтез митохондриального NO можно регулировать гомеостаз клетки, например, повышать резистентность к гипоксическому воздействию.

Ключевые слова: митохондриальная синтаза оксида азота (mtNOS), митохондриальный оксид азота (NO), гипоксия, ишемия, адаптация

MITOCHONDRIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE IN MECHANISMS OF CELL ADAPTATION AND ITS PHARMACOLOGICAL REGULATION

Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V.

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

Summary: mitochondrial nitric oxide synthase (mtNOS) takes an active part in mechanisms of regulation of cell adaptation to extreme factors. It is closely interacted with other mitochondrial regulatory factors and is involved in adaptation reactions of cells to hypoxia, ischemia and other pathogenic action. Analysis of the role of mtNOS in cell functioning in hypoxia condition and its influence on apoptosis is presented in the article. Complex mechanism of cell adaptation with participation of mitochondrial nitric oxide (NO) is considered. Mitochondrial NO is a modulator of cell respiration, synthesis of ATP, activity of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels, mitochondrial megapore and the specific protein factor to hypoxia adaptation. An opportunity of pharmacological regulation of mtNOS activity is discussed in the paper. This approach seems to be promising for searching new drugs for pharmacotherapy of diseases with hypoxia and ischemia in their pathogenesis. It is possible to regulate cell homeostasis, for example, resistance to hypoxia by modulating the activity of mtNOS and synthesis of mitochondrial NO.

Key words: mitochondrial nitric oxide synthase (mtNOS), mitochondrial nitric oxide (NO), hypoxia, ischemia, adaptation

Введение

В последние годы большую научно-практическую значимость приобрели вопросы повышения устойчивости организма к состояниям гипоксии и ишемии, поскольку эти состояния в той или иной мере сопутствуют течению многих заболеваний [11, 13, 24, 31, 34]. Благодаря успехам молекулярной биологии и экспериментальной фармакологии вскрыты фундаментальные механизмы метаболических и функциональных процессов на уровне клетки и субклеточных структур, лежащих в основе формирования реакций клеточной адаптации [4, 10, 16, 23]. Выделен ряд молекулярных факторов, принимающих непосредственное участие в развитии и регуляции реакций адаптации клетки и всего организма к гипоксии [5, 18, 20, 27]. Показано, что

функциональное состояние митохондрий имеет важнейшее значение в процессах клеточной адаптации к воздействию экстремальных факторов [12, 14, 15, 25]. Привычное представление о митохондриях как о специализированных органеллах, контролирующих энергетический обмен, в настоящее время дополнилось представлением о них, как об органеллах, в которых заключены регуляторные факторы, определяющие судьбу клетки [6, 33]. На митохондриях сходятся и регулируются большое количество сигнальных путей, обеспечивающих как митохондриальный биогенез и пролиферацию клеток, так и, наоборот, запрограммированную гибель клетки путем ограничения окислительно-восстановительных реакций. Из этого следует, что митохондриальные факторы являются важными мишенями для фармакологического воздействия в условиях гипоксии и ишемии [19, 29].

Среди структурно-функциональных элементов митохондрий пристальное внимание ученых привлекает митохондриальный оксид азота (NO) и продуцирующий его фермент - митохондриальная синтаза оксида азота (mtNOS). Накоплен огромный экспериментальный и клинический материал о молекулярном механизме физиологического и патофизиологического эффектов оксида азота, а также сопряженность его эффектов с супероксидным радикалом в реализации окислительного стресса [28, 30]. Оксид азота способен оказывать как активирующее, так и ингибирующее действие на функцию митохондрий и метаболические процессы, протекающие в клетках организма человека. Несмотря на многочисленные исследования, значение митохондриального оксида азота в системной регуляции гомеостаза клеток и тканей до сих пор вызывает научные дискуссии.

Митохондриальная синтаза оксида азота (mtNOS)

Синтаза оксида азота представлена несколькими изоформами. По физиологическим свойствам изоформы синтазы оксида азота подразделяются на Ca^{2+} -кальмодулинзависимые «конститутивные» NOS (cNOS), включающие нейрональную (nNOS) и эндотелиальную (eNOS), и Ca^{2+} -кальмодулиннезависимую «индуцибельную» (iNOS) [38]. Конститутивные изоформы NO-синтазы постоянно присутствуют в соответствующих клетках, связаны с мембранными белками клеток и имеют преимущественно физиологическое значение, поскольку количество образуемого ими NO относительно невелико. Индуцибельная NOS не связана с мембранными белками и является цитозольным ферментом [32]. Индуцибельная NOS синтезируется в ответ на определенное внешнее воздействие на клетку и проявляет активность через 6-8 часов после внешнего воздействия. Это время необходимо для активации генов и начала синтеза фермента [46]. Индуцибельные NOS продуцируют огромные (в 100-1000 раз больше, чем cNOS) количества NO. Поскольку высокие дозы NO могут быть токсичны для клеток, эта изоформа фермента считается патологической, в отличие от cNOS.

Недавно во внутренней мембране митохондрий выявлено наличие конститутивной формы синтазы оксида азота, которая идентифицирована как nNOS и максимально проявляется в митохондриях головного мозга, участвует в обратимом ингибировании цитохром оксидазы, функционально связана с комплексом I митохондриальной дыхательной цепи [39, 42, 51]. Однако по основным характеристикам митохондриальная NOS (mtNOS) сходна с индуцибельной (iNOS), а не с конститутивной формой (cNOS). Вместе с тем, сравнивая скорости продукции NO интактными митохондриями, митохондриальным гомогенатом и субмитохондриальными частицами (1.4, 4.9 и 7.1 нмоль/мин на мг белка соответственно), установлено, что mtNOS фиксирована на внутренней мембране митохондрий, тогда как iNOS является цитозольным ферментом. Вопрос о том, что представляет собой mtNOS – отдельную изоформу фермента или же модифицированную во время трансляции или после нее индуцибельную NOS – остается открытым и по-разному трактуется авторами [2, 52]. В любом случае, выявление NOS в митохондриях открывает новые возможные пути исследований роли mtNOS и эндогенного NO в механизмах клеточной адаптации.

Продуцируемый mtNOS оксид азота регулирует активность митохондрий и редокс-гомеостаз [43, 54, 55]. Так, известно регуляторное действие оксида азота на митохондриальное дыхание. NO имеет высокий аффинитет к железосодержащей цитохромоксидазе – финальному акцептору в электронтранспортной цепи митохондрий. Ферменты митохондриальной дыхательной цепи входят в спектр биомишеней оксида азота и его метаболитов [37, 45]. Цитохромы митохондриальной цепи электронного транспорта способны реагировать с оксидом азота, но физиологические последствия этого взаимодействия пока не установлены.

mtNOS и гипоксия

Митохондриальная NOS имеет самое непосредственное отношение к функционированию клетки в условиях гипоксии. Тканевая гипоксия, с одной стороны, замедляет NOS-зависимый синтез NO из

L-аргинина и O_2 , так как O_2 одно из реагирующих веществ в реакции NOS-зависимого синтеза NO. С другой стороны, поскольку mtNOS является Ca-кальмодулин-зависимой изоформой, внутримитохондриальное накопление ионов кальция во время гипоксии активирует mtNOS. Имеются экспериментальные сведения о повышении ферментной активности mtNOS под влиянием гипоксии [47]. Вероятно, изменения активности mtNOS зависят от степени выраженности гипоксического состояния. Умеренная гипоксия приводит к активации цикла NO, что лежит в основе компенсаторно-приспособительных изменений в работе клетки в ответ на гипоксию. Так, во время курса гипоксической тренировки повышение продукции NO задерживает необратимые повреждения клеток из-за снижения митохондриальной активности. Синтезируемый mtNOS оксид азота, митохондриальное содержание которого увеличивается при гипоксии, приводит к открытию митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (миток_{АТФ}) путем прямого воздействия или опосредованно через активацию протеинкиназы С пероксинитритом. Активация миток_{АТФ} каналов является одним из начальных этапов в процессе адаптации клетки к гипоксии и ишемии. Возможно, открытие миток_{АТФ} каналов снижает кальциевую перегрузку митохондрий, нормализует редокс-баланс клетки, обеспечивая ее приемлемую функциональную активность в условиях гипоксии [21]. Показано, что активация миток_{АТФ} каналов играет существенную роль в защите миокарда при ишемии [9, 50].

Среди факторов, влияющих на скорость NOS-зависимого синтеза NO в митохондриях можно назвать скорость транскрипции генов, ответственных за синтез mtNOS, содержание субстратов mtNOS (НАДФН, L-аргинина) и её кофакторов (ФАД, ФМН, ВН4). Кроме NO-синтазного механизма NO образуется в ходе нитрит-редуктазных реакций, роль которых возрастает в условиях гипоксии. Катализируются данные реакции восстановления, в частности, в митохондриях электронно-донорными системами с участием НАДН, НАДФ, флавопротеинов и цитохромоксидазы [7]. В эритроцитах данная реакция катализируется ещё и при участии дезоксигемоглобина, содержание которого повышается при внутриклеточном ацидозе, возникающем при гипоксии. В итоге, при недостатке кислорода происходит активация ферментативных и неферментативных (восстановленный глутатион, аскорбиновая кислота) систем, участвующих в образовании NO.

В условиях истощения L-аргинина митохондриальная NOS может переключиться на образование активных форм кислорода (АФК) вместо NO, что ведет к окислительному стрессу и открытию митохондриальной мегапоры (mPTP). Ca^{2+} -индуцированное открытие mPTP предотвращается в таком случае нейтрализацией АФК миметиками супероксиддисмутазы или при добавлении кофакторов mtNOS, таких как L-аргинин или тетрагидробиоптерин (ВН4). Поэтому поддержание физиологического уровня L-аргинина и ВН4 при гипоксии, окислительном стрессе оказывает кардиопротекторное действие, что имеет большое практическое значение при хронической сердечной недостаточности, при операциях на сердце [41]. Продуцируемый в митохондриях в результате синтазных реакций NO тормозит открытие mPTP при гипоксии, когда наблюдается высокая перегрузка ионами Ca^{2+} . Не до конца ясно, является ли этот эффект результатом непосредственного действия NO (например, прямого S-нитрозилирования тиоловых групп) в мегапоре или является результатом нейтрализации АФК [47].

Гиперпродукция активных форм кислорода, что имеет место при многих патологических состояниях (стресс, гипоксия, ишемия и др.), ведет к их взаимодействию с NO с образованием мощного оксиданта пероксинитрита (ПН). В результате запускаются NO/ПН-индуцированные процессы: ингибирование аконитазы и железосодержащих центров I-III комплексов дыхательной цепи митохондрий, подавление синтеза АТФ и креатинфосфата, нитрозилирование мембранных тиолов с изменением проницаемости митохондриальных мембран, открытие mPTP, развитие митоптоза. При этом дисфункция митохондрий вызывает нарушения обратного захвата медиаторов (катехоламинов, дофамина, серотонина), ионного транспорта, генерации и проведения импульсов [22, 44, 51].

Устойчивое повышение содержания АФК в компартментах клетки вызывает активацию системы iNOS/NO в митохондриях и подавление cNOS/NO в цитозоле тканей, что нарушает сбалансированный синтез NO изоформами NOS, приводящий к окислительному стрессу с образованием оксиданта пероксинитрита, дисфункции митохондрий, нарушениям энергетического баланса и нейротрансмиссии [28, 30]. При окислительном стрессе в клетках снижается уровень АТФ, повышается содержание гипоксантина и активность ксантиноксидазы, образующей прооксиданты. В условиях гипоксии и ишемии тканей при восстановлении кровотока происходит приток молекулярного кислорода и кальция, что ускоряет образование свободных радикалов кислорода, возникающих в результате действия ксантиноксидазы и других оксидантных ферментов, в том числе iNOS и mtNOS. Из этого следует, что оксид азота является одним из ключевых факторов в патофизиологии окислительного стресса.

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. В результате такого действия на ДНК включаются защитные механизмы с активированием поли(АДФ-рибоза)-синтетазы, что приводит к истощению пула восстановленных пиридиннуклеотидов и еще больше снижает уровень АТФ, являясь одной из причин развития апоптоза [1, 40]. Показано, что избыточное образование NO и ПН стимулирует в клетке синтез белка p53, который индуцирует экспрессию апоптогенных белков Bax, Fas, p53AIP (apoptosis inducing protein), а также перемещается в митохондрию при апоптозе, что может быть одной из причин повышения выработки АФК и снижения трансмембранного потенциала на внутренней мембране митохондрий [1].

Изменение транслокации и активности mtNOS под действием различных физиологических и патологических состояний представляет собой один из возможных адаптивных механизмов клетки [42]. 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 способен вызывать развитие не только адаптивных реакций клетки, но и ряда явлений, приводящих к апоптозу.

mtNOS и апоптоз

В действии оксида азота отмечается полифункциональность. Это проявляется разнонаправленным действием NO на функцию клетки, в результате чего ответ клетки на один и тот же стимул может существенно различаться [32]. В таком действии важное значение имеет соотношение активности различных изоформ NO-синтазы и место продукции NO в компартментах клетки. Повышение активности NO-синтазы и продукции NO может выполнять не только положительную роль, но и оказывать повреждающее действие на клетки, приводить к апоптозу [17, 28].

Влияние mtNOS и митохондриального оксида азота на апоптоз представляется довольно сложным и зависящим от многих факторов. Так как синтез NO из L-аргинина и O₂ с использованием НАДФ катализируется NOS, можно предположить участие mtNOS в регуляции апоптоза, особенно учитывая, что данный фермент может иметь отношение к производству АФК (супероксиданиона), пероксинитрита, а значит - к различным биологическим повреждениям [1]. Вместе с тем различные механизмы, регулирующие апоптоз, весьма тесно переплетены, и в действии какой-либо сигнальной молекулы очень трудно выделить про- или антиапоптотические составляющие. Поэтому нельзя однозначно указать роль mtNOS и митохондриального NO в регуляции апоптоза, как и функциональной активности клетки в целом [17, 19].

Действие mtNOS и митохондриального NO не ограничивается только цитотоксичностью, или, наоборот, защитным эффектом, а определяется соотношением стрессовых факторов и факторов выживания клетки, что и направляет NO по тому или иному пути [2, 8]. Например, считается, что митохондриальный NO влияет на открытие mPTP, выход цитохрома C в цитозоль, что запускает процесс апоптоза. Однако следует отметить, что эффект NO на проницаемость митохондриальных мембран является дозозависимым. В малых концентрациях оксид азота оказывает ингибирующее влияние на окислительное фосфорилирование митохондрий, обратимо связываясь с цитохромоксидазой электронтранспортной цепи, и блокирует mPTP. Существует представление, что блокада mPTP под действием NO объясняется именно ингибированием цитохромоксидазы. В больших концентрациях оксид азота дает противоположный эффект - наряду с угнетением синтеза АТФ, вызывает нитрозолирование тиоловых групп митохондриальных белков, что ведет к открытию mPTP, высвобождению в цитозоль апоптогенных факторов, выходу цитохрома C и запуску каспазного пути апоптоза. Так, показано влияние NO на открытие mPTP в эксперименте при ишемии-реперфузии изолированного сердца [36].

В больших концентрациях, образующихся, как правило, индуцибельной изоформой NOS и mtNOS, оксид азота 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 [28]. Токсический эффект NO проявляется, прежде всего, в ингибировании митохондриальных ферментов, что приводит к снижению продукции АТФ, а также ферментов, участвующих в репликации ДНК. Кроме того, NO и пероксинитрит могут непосредственно повреждать ДНК, что еще больше снижает уровень АТФ и может приводить к клеточной гибели. Повреждение ДНК под влиянием NO является одной из причин развития апоптоза. Известно, что при Ca²⁺-индуцированной активации mtNOS происходит усиление перекичного окисления липидов, выход цитохрома C в цитозоль и развитие картины типичного апоптоза, что связывают с образованием в митохондриях мощного оксиданта пероксинитрита, который необратимо подавляет ферменты дыхательной цепи, нитрозилируя их и отнимая железо [1].

Фармакологическая регуляция активности NOS

Фармакологическая регуляция активности NOS и продукции эндогенного NO предоставляет вполне реальную возможность направленного воздействия на фундаментальные механизмы клеточной адаптации, что в свою очередь расширяет возможности фармакотерапии многих заболеваний. Так, 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 [17, 49]. Однако существуют объективные препятствия для клинического применения ингибиторов NOS, которые в значительной мере обусловлены сложностью самой организации эндогенного синтеза NO. Продуцирующие NO в тканях организма изоформы NOS существенно отличаются участием в различных процессах [56]. В этой связи практический интерес представляют соединения, избирательно ингибирующие отдельные изоформы NOS. Однако значимый уровень селективности проявляют не более 5% известных ингибиторов NOS.

Большинство известных сегодня ингибиторов NOS необратимо блокируют эти ферменты. А необратимое подавление активности NOS не всегда целесообразно и безопасно, поскольку эндогенный NO выполняет в клетках важнейшие физиологические функции. По этой причине многие необратимые ингибиторы NOS, в том числе и селективные, используются в экспериментальных исследованиях, в то время как их клиническое применение представляется сомнительным.

В настоящее время ведется активный поиск селективных ингибиторов индуцибельной синтазы оксида азота. Поскольку именно индуцибельная NOS обеспечивает продукцию больших количеств NO, при лечении заболеваний, характеризующихся избытком оксида азота в крови, в комплексную терапию все чаще включаются препараты, ингибирующие активность iNOS. Клиническое применение получили препараты аналоги L-аргинина, такие как N(омега)-нитро-L-аргинин-метил-эфир (L-NAME), N(дельта)-момометил-L-аргинин (L-NMMA). Применяют глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон), которые ингибируют транскрипцию iNOS и снижают содержание конечных метаболитов оксида азота в крови, что, по-видимому, и определяет их высокую терапевтическую активность при состояниях, характеризующихся гиперпродукцией оксида азота. Перспективными могут оказаться селективные ингибиторы NOS с обратимым субстрат-конкурентным действием. Среди соединений, обладающих такими свойствами, привлекают внимание линейные и циклические производные изотиомочевины, имеющие в своей молекулярной структуре тиамидиновый фрагмент, изостеричный гуанидиновой группе L-аргинина. Тиамидиновый фрагмент выполняет роль псевдосубстрата и позволяет таким соединениям конкурировать за активный центр NOS [26, 35].

Большую научно-практическую значимость имеет фармакологическая регуляция активности mtNOS, что предполагает разработку лекарственных веществ избирательного действия, которые можно было бы использовать, в частности, при ишемии-реперфузии миокарда. В экспериментах продемонстрирована повышенная активность mtNOS при ишемической болезни сердца (особенно в случае тяжелой гипоксии) и гипертрофии правого желудочка при индуцированной гипоксией легочной гипертензии. Показано, что ингибирование mtNOS приводит к увеличению сократимости миокарда у мышей с кардиомиопатией [47].

Кроме ингибиторов ведется поиск индукторов NOS. Для клинической практики большое значение имеют индукторы конститутивной NOS. Они могут быть эффективными протекторами при гипоксических состояниях, так как продуцируемый cNOS оксид азота выступает индуктором активности специфического белкового фактора адаптации к гипоксии (гипоксией индуцированный фактор, HIF-1). В настоящее время показана возможность для некоторых донаторов NO (S-нитрозо-N-ацетил-D,L-пеницилламин; S-нитрозоглутатион) индуцировать накопление и активность HIF-1 [3]. Выявлено, что процесс повышения активности HIF-1 с помощью донаторов NO независим от cGMP, связан с активацией сигнального пути PI3K/AKT/mTOR (фосфатидилинозитол-3киназный сигнальный путь – контролирует ключевые функции клетки) и чувствителен к колебаниям редокс-потенциала клетки. NO может связываться с железом HIF-гидроксилаз, блокировать связывание с ними кислорода и тем самым подавлять реакцию гидроксирования фактора адаптации к гипоксии [48, 53]. Это делает поиск индукторов конститутивной синтазы оксида азота, а также соединений, способных пролонгировать эффект оксида азота и обеспечивающих его транспорт к различным органам и тканям тоже актуальным.

Заключение

Таким образом, в сложной системе клеточной регуляции процессов адаптации к воздействию экстремальных факторов, включая состояния гипоксии и ишемии, самое активное участие принимает митохондриальная синтаза оксида азота. Митохондриальная NOS, по всей видимости, представляет собой самостоятельную изоформу NO-синтазы, индукция которой и синтез митохондриального NO возрастают при действии на клетку патогенных факторов. Она тесно функционально взаимосвязана в многообразных сигнальных путях регуляции ключевых функций клетки с другими регуляторными митохондриальными факторами, участвующими в реализации компенсаторно-адаптационных реакций клетки на гипоксию, ишемию и другие патогенные воздействия. Продуцируемый mtNOS оксид азота является модулятором митохондриального дыхания, синтеза АТФ, активности митоКАТФ-зависимых каналов, mPTP, HIF-1. Полифункциональность и разнонаправленное действие NO на функцию клетки зависят не только от концентрации и места синтеза NO, но и от его взаимодействия с другими сигнальными молекулами, силы воздействия патогенного фактора на клетку и ее функционально-метаболического состояния. В результате ответ клетки на один и тот же стимул может существенно различаться. Разнообразие эффектов митохондриального NO в опытах *in vitro* не всегда позволяет предугадать их клинические проявления *in vivo*, что затрудняет возможность использования лекарственных веществ подобного действия.

Митохондриальная NOS является одним из наиболее регулируемых ферментов, но в тоже время и сложно устроенных, имеющих большое количество кофакторов. Вместе с тем митохондриальную NOS можно использовать в качестве специфической мишени для фармакологического воздействия. Такой подход открывает новое направление поиска эффективных лекарственных средств направленного регулирования процессов адаптации организма к гипоксии и ишемии. Подтверждением тому являются ингибиторы mtNOS, которые показали высокую эффективность при экспериментальной кардиомиопатии, а значит, могут найти практическое применение при ишемических заболеваниях. С помощью подобных лекарственных препаратов становится возможным избирательно воздействовать на отдельные изоформы NO-синтазы, в том числе mtNOS, и направленно изменять их активность. Модулируя активность mtNOS и синтез митохондриального NO можно регулировать гомеостаз клетки, например, повышать резистентность к гипоксическому воздействию, а можно, напротив, инициировать процесс апоптоза.

Литература

1. Беленичев И.Ф., Черний В.И., Колесник Ю.М. и др. Рациональная нейропротекция. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 262 с.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 376 с.
3. 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.
4. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Ботулева Н.Н. Влияние фармакологического и гипоксического preconditionирования на устойчивость организма к острой гипоксии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №11. – С. 452-455.
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. Малахов В.А., Завгородняя А.Н., Лычко В.С. и др. Проблема оксида азота в неврологии. – Харьков: СумДПУім. А.С. Макаренка, 2009. – 242 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. Миронова Г.Д. Использование модуляторов ионных каналов как возможный путь лечения сердечно-сосудистых заболеваний, окислительного стресса и нейродегенеративных нарушений // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 47.
10. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.

11. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // *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., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация.* – 2012. – Т.141, №20. – С. 130-134.
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. – Т.51, №5. – 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. Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Левченкова О.С. Перспективы применения ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в медицинской практике // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2015. – Т.13, №3. – С. 9-17.
24. Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Маркова Е.О., Илюхин С.А. Влияние антигипоксантов на развитие формалин-индуцированного воспаления // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2014. – №11. – С. 460-464.
25. Новиков В.Е., Шаров А.Н. Влияние ГАМК-ергических средств на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при его травматическом отеке // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 1991. – Т.54, №6. – С. 44-46.
26. 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-дiazобиккло[3.3.1]нонан-1-ола // *Журнал органической химии.* – 2013. – Т.49, №8. – С. 1128-1131.
27. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2015. – Т.14, №3. – С. 16-20.
28. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* – 2015. – Т.14, №4. – С. 29-35.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

32. Серая И.П., Нарциссов Я.Р. Современные представления о биологической роли оксида азота // Успехи современной биологии. – 2002. – Т.122, №3. – С. 249-258.
33. Судаков Н.П., Никифоров С.Б., Константинов Ю.М. и др. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – Т.51, №5. – С. 332-336.
34. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
35. 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.
36. 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.
37. Шумаев К.Б., Свиряева 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.
38. Alderton W.K., Cooper C.E., Knowles R.G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition // Biochemical Journal. – 2001. – V.357. – P. 593-615.
39. 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.
40. 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.
41. Dedkova E.N., Blatter L.A. Trimetazidine effects on the mitochondrial metabolism during rabbit heart failure // The Journal of Physiology. – 2009. – V.587, N4. – P. 851-872.
42. Finocchietto P.V., Franco M.C., Holod S. et al. Mitochondrial nitric oxide synthase: a masterpiece of metabolic adaptation, cell growth, transformation, and death // Experimental Biology and Medicine (Maywood). – 2009. – V.234. – P. 1020-1028.
43. Forstermann U., Sessa W.S. Nitric oxide synthases: regulation and function // European Heart Journal. – 2012. – V.33, N7. – P. 829-837.
44. 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.
45. Guilivi C. Mitochondria as generators and targets of nitric oxide // Mitochondrial Biology: New Perspectives: Novartis Foundation Symposium. – 2007. – V.287. – P. 92-100.
46. 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.
47. Nagendran J., Michelakis E.D. Mitochondrial NOS is upregulated in the hypoxic heart: implications for the function of the hypertrophied right ventricle // American Journal of Physiology. – 2009. – V.296, N6. – P. 1723-1726.
48. Nagle D.G., Zhou Yu-Dong. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) // Current Pharmaceutical Design. – 2006. – V.12, N21. – P. 2673-2688.
49. Omar S.A., Webb A.G. Nitrite reduction and cardiovascular protection // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2014. – V.73. – P. 57-69.
50. O'Rourke B. Evidence for mitochondrial K⁺ channels and their role in cardioprotection // Circulation Research. – 2004. – V.94. – P. 420-432.
51. Parihar M.S., Parihar A., Villamena F.A., Vaccaro P.S., Ghafourifar P. Inactivation of mitochondrial respiratory chain complex I leads to mitochondrial nitric oxide synthase to become pro-oxidative // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2008. – V.367, N4. – P. 761-767.
52. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-Inducible Factor-1 // Molecular pharmacology. – 2006. – V.70, N5. – P. 1469-1480.
53. Riobo N.A., Melani M., Sanjua N. etc. The Modulation of mitochondrial nitric-oxide synthase activity in rat brain development // The Journal of Biological Chemistry. – 2002. – V.277, N45. – P. 42447-42455.
54. Tang L., Wang H., Ziolo M.T. Targeting NOS as a therapeutic approach for heart failure // Pharmacology & Therapeutics. – 2014. – V.142, N3. – P. 306-315.
55. Taylor C.T., Moncada S. Nitric oxide, cytochrome C oxidase, and the cellular response to hypoxia // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2010. – V.30, N4. – P. 643-647.
56. 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, N3. – P. 307-316.

Информация об авторах

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

Левченкова Ольга Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: os.levchenkova@gmail.com

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