

*Кожоназаров Б.К.***РОЛЬ КАСКАДА ОКИСИ АЗОТА В ЛЕГОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКЕ***В.К. Kozhonazarov***ROLE OF THE NITRIC OXIDE CASCADE IN PULMONARY CIRCULATION**

УДК 616.12-008.331.1;575.191;616.1

Механизмы развития легочной вазоконстрикции и гипертонии многообразны. Предполагается, что дисбаланс между эндогенными вазодилататорами и вазоконстрикторами может способствовать этому процессу. Одним из механизмов развития легочной гипертонии является изменения в системе окиси азота.

Окись азота (NO) образуется в эндотелии сосудов вследствие превращения внутри клетки L-аргинина в L-цитруллин под воздействием фермента NO синтазы. Эндотелиальная окись азота (eNOS) играет важную роль в легочном сосудистом гомеостазе. Известно, что снижение продукции NO в легких может способствовать развитию легочной гипертонии посредством, как увеличением легочного сосудистого сопротивления, так и развитием ремоделирования сосудов легких. Также было обнаружено, что у тибетцев уровень выдыхаемого NO в 2 раза выше, чем у низкогорцев [1], и это может объяснять то, что у тибетцев, проживающих на экстремальных высотах уровень легочного артериального давления (ЛАД) в пределах нормальных значений [2]. Показано, что у крыс подверженных действию хронической гипоксии ингаляция NO в свою очередь предупреждает вазоконстрикцию и ремоделирование легочных сосудов [3]. Патологические изменения, которые происходят при легочной гипертонии, могут быть следствием повреждения биологической активности и/или синтеза сосудистой NO. Механизмы данного повреждения, несомненно, имеют мультифакториальную природу и могут различаться у каждого индивидуума. В качестве примера можно привести различные данные, полученные у пациентов с тяжелой легочной гипертонией. Так у части из них экспрессия eNOS была снижена, у других оставалась неизменной, тогда как у третьих наоборот увеличивалась [4-6]. Однако, следует отметить, что у пациентов с легочной гипертонией наблюдалось снижение уровня NO в выдыхаемом воздухе и эндотелий-зависимая вазодилатация к ацетилхолину была также нарушена [7-8].

Ухудшение активности eNOS в случае нормальной или повышенной экспрессии eNOS может быть объяснено, если имелась дисфункция фермента NO синтазы. В случае экспериментальной гипоксиче-

ской легочной гипертонии у крыс активность eNOS была низкой вследствие ненормального соединения с кавеололином, который, как известно, предотвращает активацию eNOS [9]. Различные механизмы ухудшения активности NOS можно предположить и в случае легочной гипертонии ассоциированной с серповидно-клеточной анемией. К увеличенному уровню плазменного гемоглобина, который обладает способностью удалять NO [10], у пациентов с серповидно-клеточной анемией имеется и увеличение уровня плазменной аргиназы [11].

Аргиназа в свою очередь превращает аргинин в орнитин и мочу, таким образом, уменьшая концентрацию предшественника NO [12]. Увеличение активности аргиназы у пациентов с серповидно-клеточной анемией уменьшает превращение аргинина посредством NO синтазы в NO. Теоретически дополнительное введение аргинина может предотвратить данную ненормальность. Так прием аргинина у данных пациентов уменьшал ЛАД на 15 мм рт ст. [12]. Низкая концентрация аргинина в плазме крови может также вызвать так называемую персистирующую легочную гипертонию новорожденных, которая также связана с низким уровнем NO плазмы крови. [13]. Инфузия L-аргинина уменьшала легочное сосудистое сопротивление и улучшала оксигенацию крови новорожденных с данной патологией [14].

В то же время показано парадоксальное увеличение экспрессии NOS при гипоксия-индуцированной легочной гипертонии у крыс [15]. В недавних исследованиях на яках было показано, что ингибитор NO - N-нитро-L-аргинин (NLA) значительно увеличивает ЛАД [16], таким образом, подтверждая тот факт, что NO играет важную роль в легочном кровообращении у адаптированных к условиям гипоксии яков. Таким образом, NO играет ключевую роль в поддержании легочного сосудистого гомеостаза.

Ассиметричный диметиларгинин (АДМА) синтезируется при метилировании протеиновых остатков аргинина под воздействием фермента протеин-аргинин-метилтрансферазы (PRMTs) [17]. Существуют два типа PRMTs: 1-й тип катализирует образование АДМА, в то время как 2-й участвует в образовании симметричного диметиларгинина

(СДМА). Асимметрично метилированные аргинины (АДМА и L-NMMA) являются ингибиторами NO синтазы, тогда как СДМА нет.

АДМА важный регулятор эндотелиальной активности NOS. Активность фермента NOS может конкурентно ингибироваться метилированным аргинином таким как L-NMMA и АДМА. АДМА и L-NMMA ингибирует все три формы NOS [18]. Она экскретируется мочой и метаболизируется DDAH. Показано, что увеличение концентрации АДМА в плазме крови ассоциируется с такими заболеваниями как хроническая почечная недостаточность [18], гипертония [19], гиперхолестеринемия [20]. Более того, недавние исследования показали, что концентрация АДМА увеличивается при тяжелой легочной гипертонии [21], подтверждая то, что АДМА ингибируя NOS принимает непосредственное участие в развитии и данной патологии. Таким образом, АДМА является важным регулятором активности NOS и может играть ключевую роль в повышении ЛАД в ответ на гипоксию.

Диметиларгинин диметиламиногидролаза (DDAH). Среди высших организмов, включая человека, идентифицированы 2 изоформы DDAH - DDAH I и DDAH II. Существует зависимость между экспрессией DDAH I и нейрональной NOS и DDAH II и эндотелиальной NOS [22]. Увеличение концентрации АДМА может быть результатом либо увеличения метилирования остатков аргинина в протеине либо уменьшением ее метаболизма. АДМА и L-NMMA активно метаболизируются в L-цитруллин и метиламины под действием ферментов DDAH [23]. Фармакологическое ингибирование DDAH приводит к увеличению АДМА и уменьшению NO-зависимой вазодилатации. [24] указывая на то, что активность DDAH влияет на концентрацию эндогенной АДМА и соответственно на активность NOS. На классической модели хронической гипоксической легочной гипертонии на грызунах Millat et al обнаружили, что экспрессия эндотелиальной NOS в сосудах легких была увеличена в 2 раза [25]. В противоположность достоверному снижению содержания NO в экстракте легких у гипоксических мышей. Эти противоречия объяснялись тем что в легочной ткани грызунов концентрация АДМА увеличилась в 2 раза. Millat et al., предположили, что увеличение АДМА может быть связана с дисрегуляцией DDAH фермента метаболизирующего АДМА. Они измеряли экспрессию DDAH Western анализом и также измеряли активность фермента DDAH в легочном гомогенате. Данные исследования показали достоверное снижение в экспрессии DDAH и его активности у крыс с легочной артериальной гипертонией. Однако авторами не была изучена экспрессия DDAH II. Наблюдения Millat et al., согласуется с более ранним наблюдением, где экспрессия DDAH и его активность снижалась в экспериментальной модели гипоксической легочной гипертонии [26]. Возможно, аналогичный механизм развития легочной гипертонии может быть и у человека. Так у пациентов с первичной и вторичной

легочной гипертонии принимавших L-аргинин снижалось ЛАД, и улучшалась гемодинамика [8, 9]. Недавно было описано увеличение уровня АДМА у пациентов с легочной гипертонией развившейся в результате врожденного порока сердца. [21].

Возможно, предположить, что DDAH также играет важную роль в регуляции легочного сосудистого тонуса. И возможно высокий уровень экспрессии и активности DDAH поддерживает высокий уровень активности NO.

REFERENCES

1. Beall C.M., Laskowski D., Strohl K.P., Soria R., Villena M., Vargas E., Alarcon A.M., Gonzales C., Erzurum S.C. Pulmonary nitric oxide in mountain dwellers. *Nature* 2001; V414: 411-412.
2. Groves B.M., Droma T., Sutton J.R. et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J of Appl Phys* 1993; V. 74 (1): 312-8.
3. Kouyoumdijan C., Adnot S., Levame M. et al. Continuous inhalation of nitric oxide protects against development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. *J Clin. Invest* 1994; V. 94: 578-584.
4. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-221.
5. Tuder R.M., Cool C.D., Geraci M.W., et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1925-1932.
6. Xue C., Johns R.A. Endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1642-1644.
7. Kaneko F.T., Arroliga A.C., Dweik R.A., et al. Biochemical reaction products of nitric oxide as quantitative markers of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 917-923.
8. Mehta S., Stewart D.J., Langleben D., et al. Short-term pulmonary vasodilation with L-arginine in pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 92: 1539-1545.
9. Murata T., Sato K., Hori M., et al. Decreased endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) activity resulting from abnormal interaction between eNOS and its regulatory proteins in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Biol Chem* 2002; 277: 44085-44092.
10. Reiter C.D., Wang X., Tanus-Santos J.E., et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle cell disease *Nat Med* 2002; 8: 1383-1389.
11. Morris CR, Morris SM, Hagar W, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 63-69.
12. Mori M., Gotoh T. Regulation of nitric oxide production by arginine metabolic enzymes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 715-719.
13. Vosatka R., Kashyap S., Trifiletti R. Arginine deficiency accompanies persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate* 1994; 66: 65-70.
14. McCaffrey M., Bose C., Reiter P., Stiles A. Effect of L-arginine infusion on infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Biol Neonate* 1995; 67: 240-243.
15. Shaul P.W., North A.J., Brannon T.S., et al. Prolonged in vivo hypoxia enhances nitric oxide synthase type I and type III gene expression in adult rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 167-174.

16. Ishizaki T., Koizumi T., Ruan Z., et al. Nitric oxide inhibitor altitude-dependently elevates pulmonary arterial pressure in high-altitude adapted yaks. *Respir Physiol Neurobiol.* 2005; 146 (2-3):225-30.
 17. Clarke S. Protein methylation. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5: 977–983.
 18. Vallance P, Leone A, Calver A. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572–576.
 19. Matsuoka H., Itoh S., Kimoto M., et al. Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension.* 1997; 29:242–247.
 20. Boger R.H., Bode-Boger S.M., Szuba A., et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98:1842–1847.
 21. Gorenflo M., Zheng C., Werle E., et al. Plasma levels of asymmetrical dimethyl-L-arginine in patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 37: 489–492.
 22. Leiper J, MacAllister R, Whitley G., et al. Identification of two human dimethylarginine dimethylaminohydrolases with distinct tissue distributions and homology to microbial arginine deiminases. *Biochem J.* 1999; 343:209–214.
 23. Ogawa T., Kimoto M., Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme, NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase, from rat kidney. *J Biol Chem.* 1989;264:10205–10209.
 24. MacAllister R., Whitley G., Vallance P. Effects of guanidino and uremic compounds on nitric oxide pathways. *Kidney Int* 1994; 45: 737–742.
 25. Millat LJ, Whitley GSJ, Li D, et al. Evidence for dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase I in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation.* 2003;108:1493–1498.
 26. Arrigoni F.I., Vallance P., Haworth S.G., et al. Metabolism of asymmetric dimethylarginines is regulated in the lung developmentally and with pulmonary hypertension induced by hypobaric hypoxia. *Circulation.* 2003; 107: 1195–1201.
 27. Nagaya N., Uematsu M., Oya H., et al. Short-term oral administration of L-arginine improves hemodynamics and exercise capacity in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 887–891.
-