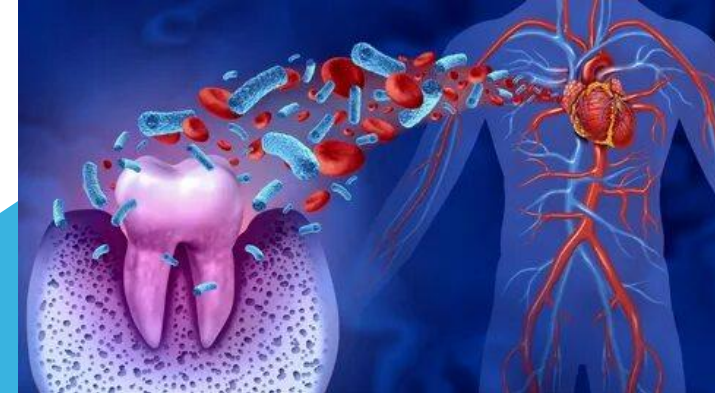


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ОКСИД АЗОТА КАК БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Бондаренко Н.Н., Щербаков Э.Е,
Шибаета В.И., Чайковская С.С.

Донецк - 2025

В последние годы все чаще внимание врачей обращено к проблемам полиморбидной патологии, а именно к тем клиническим ситуациям, когда «лечить больного, а не болезнь» вызывает наибольшие затруднения. Интерес к исследованию сочетанной патологии, объясняется накоплением новых фактов о межорганных, межтканевых и межклеточных уровнях взаимодействия в системе целостного организма.

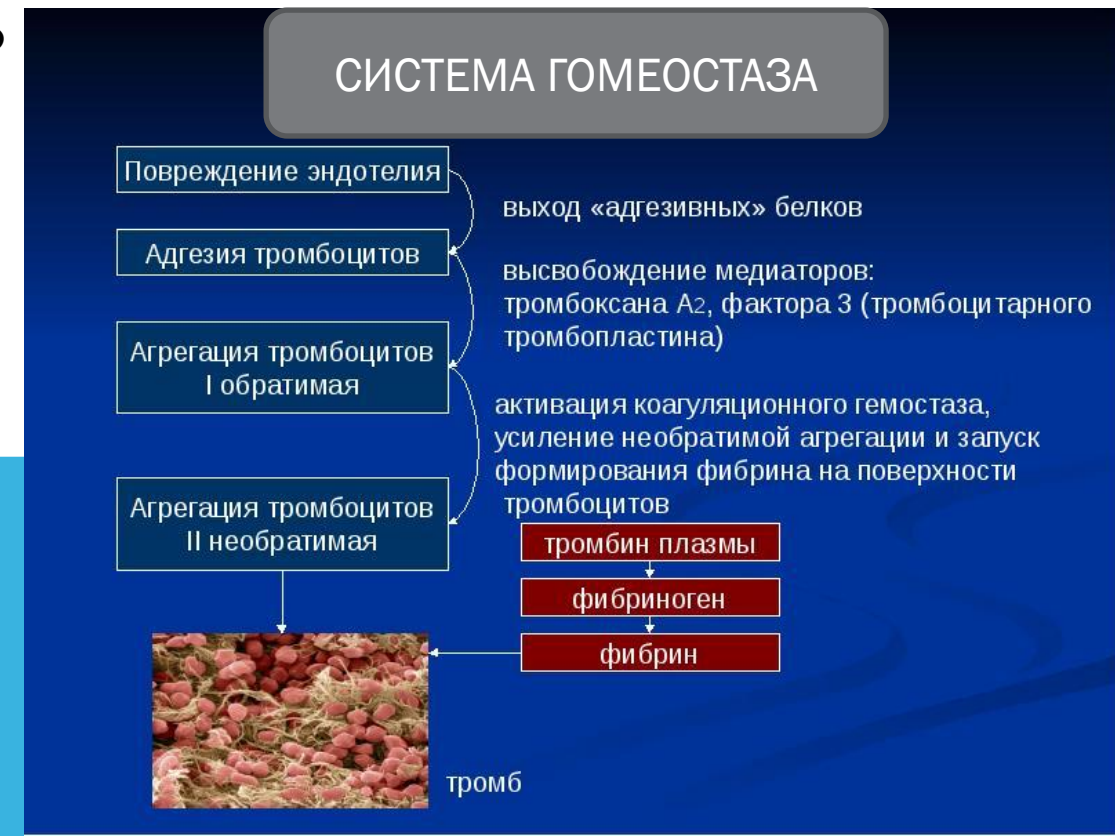
Существует мнение, что связь заболеваний внутренних органов и органов полости рта – неразделимы, поскольку существует глубокое патогенетическое единство, обусловленное обоюдными причинно-следственными взаимосвязями, опосредованными иммунологическим дисбалансом, нарушением интерлейкиновой регуляции «цитокиновый шторм» и неполноценностью неспецифической резистентности организма.

Открытия последних десятилетия, позволили установить универсальные процессы, лежащие в основе апоптоза и различного генеза альтерации клеток, которые опосредуются системными реакциями свободнорадикального окисления, иммунопатологическим реагированием и определяются цитокиновой регуляцией, которые объединяют патогенез многих заболеваний, объясняют их ассоциацию с одинаковыми факторами риска, что обретает особую актуальность при сопряженной патологии внутренних органов и полости рта.



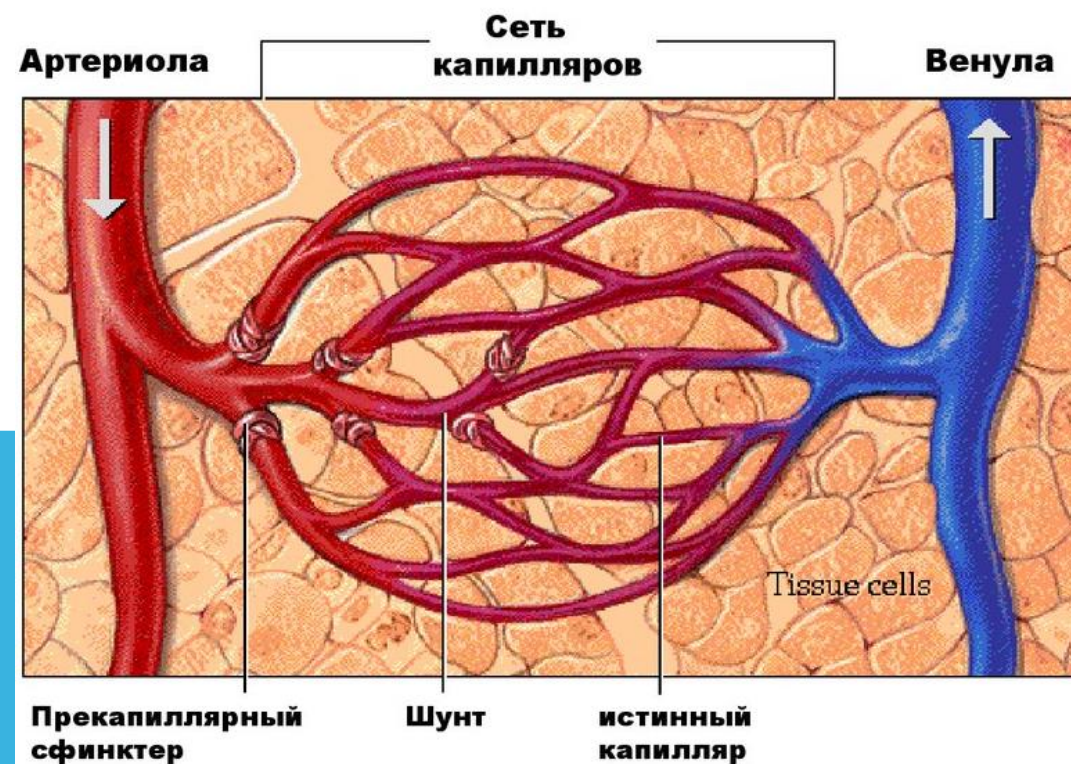
Негативное сочетание патологии внутренних органов и стоматологических заболеваний усугубляется нарушением функциональных взаимосвязей зубочелюстного аппарата с системами сердечной деятельности, пищеварения, дыхания, физиологии нейрорефлекторного единения органов полости рта со всем организмом, что неизбежно влечет многофакторные гомеостатические нарушения.

Практический опыт многих исследований, убеждает в наличии сложных взаимосвязей генерализованных воспалительных заболеваний околозубных тканей с внутренней средой организма и нередко свидетельствует об их вторичном характере по отношению к общесоматическим нарушениям.



На сегодняшний момент представлено небольшое количество работ, посвященных (функциональной активности эритроцитов, тромбоцитов и тромборезистентности эндотелия сосудистой стенки) у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонтита, где большую роль в системе микроциркуляции играют капилляры с их эндотелием, являющимся гормонально активным органом, дисфункция которого является обязательным компонентом соматической патологии.

МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ РУСЛО КАПИЛЛЯРЫ



Функциональная активность эндотелия в физиологических условиях обеспечивает трофику органов, играет защитную функцию, поскольку любые изменения микроциркуляции влияют на энергетическую и пластическую функции клеток.

В результате повреждения эндотелия запускаются механизмы, ведущие к изменениям микроциркуляции с последующим формированием воспалительного процесса



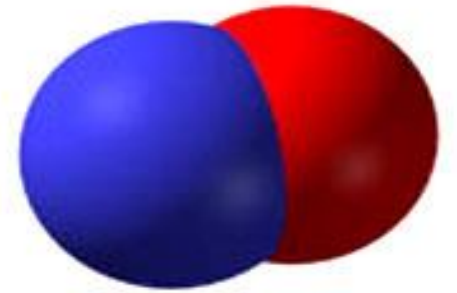
Эндотелиальная дисфункция и нарушения кровообращения челюстно-лицевой области могут лежать в основе патологии пародонта. Учитывая высокую распространенность и широкий возрастной охват воспалением пародонта населения начиная с 25-летнего возраста, заболевание приобретает медицинскую и социальную значимость.



В этой связи поиск факторов, запускающих патологические процессы, определяющие начальное звено патогенеза, приобретает общемедицинское значение.

В 2018 году, группой исследователей был установлен характер изменений уровня капиллярного кровотока в тканях пародонта и атрофических состояниях, а также степень нарушений эндотелиальных факторов тканей пародонта (эндотелин, тромбоксан, асимметричный диметиларгинин, уровня нитратов и эндотелиальной синтазы оксида азота).

Известно, что фундаментальной основой функционирования сложных биосистем являются молекулы-метаболиты - стабильные строго воспроизводимые молекулярные структуры, одним из которых является NO. Синтезировать и выделять NO способно большинство клеток организма человека, однако наиболее изучены три клеточные популяции: эндотелий кровеносных сосудов, клетки нервной ткани (нейроны) и макрофаги – клетки соединительной ткани, обладающие высокой фагоцитарной активностью. Традиционно выделяют три основные формы по-синтаз: нейрональную, макрофагальную и эндотелиальную (обозначают соответственно как по-синтаза I, II и III). Нейрональная и эндотелиальная изоформы фермента постоянно присутствуют в клетках и называются конститутивными, а вторая изоформа (макрофагальная) является индуцибельной – фермент синтезируется в ответ на определенное внешнее воздействие на клетку.



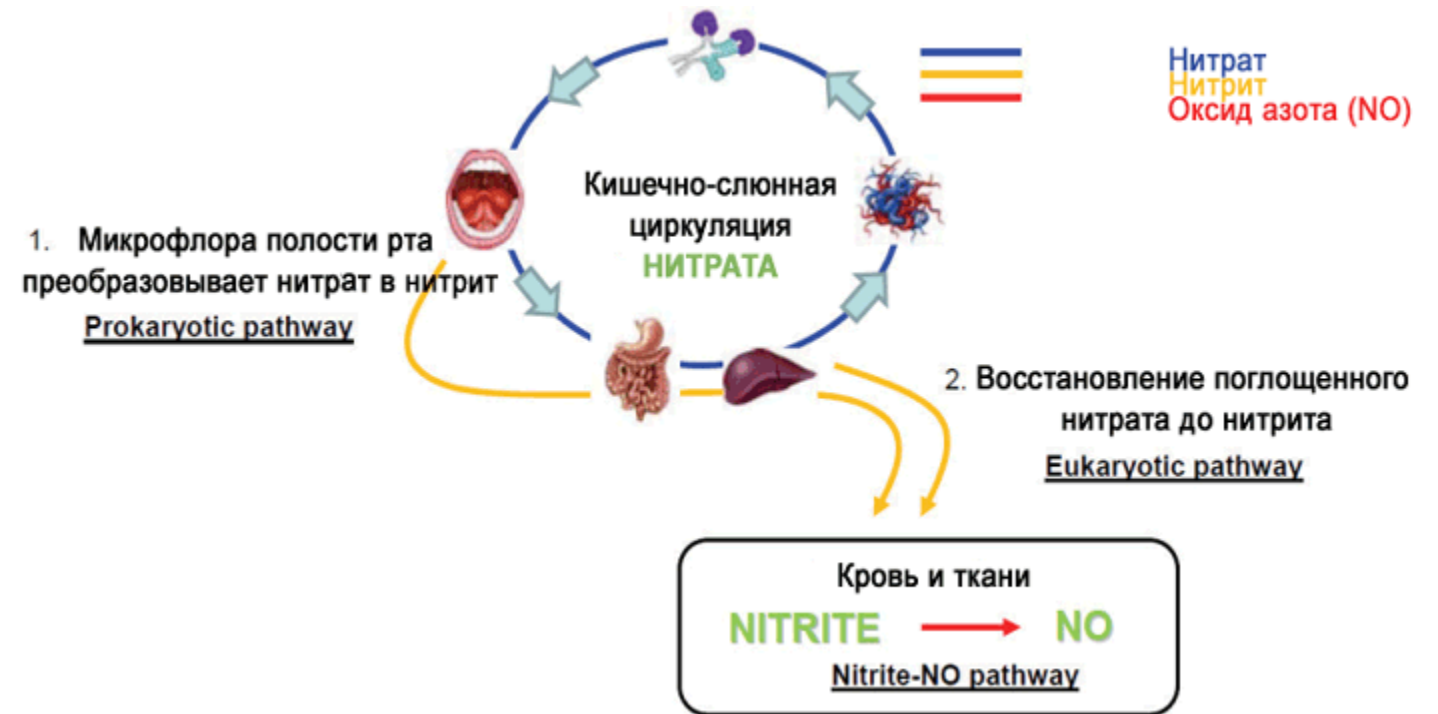
Оксид азота, NO

Оксид азота - нетипичная сигнальная молекула



хорошо растворима в воде и липидах, легко и быстро диффундирует через мембраны.

Жизненный цикл NO составляет до 30 секунд, после чего происходит распад NO при участии кислорода и воды в нитраты и нитриты, которые в отличие от нитрозотиолов представляют собой стабильные конечные продукты окисления NO, по уровню которых в крови можно судить об интенсивности образования NO в организме.



NO является нейромедиатором, вазодилататором, мощным фактором гемостаза и антиагрегантом, а также активным биологическим регулятором сосудистого тонуса, активности макрофагов и процессов репарации. Нарушение биодоступности NO признана ключевым фактором в развитии дисфункции эндотелия.

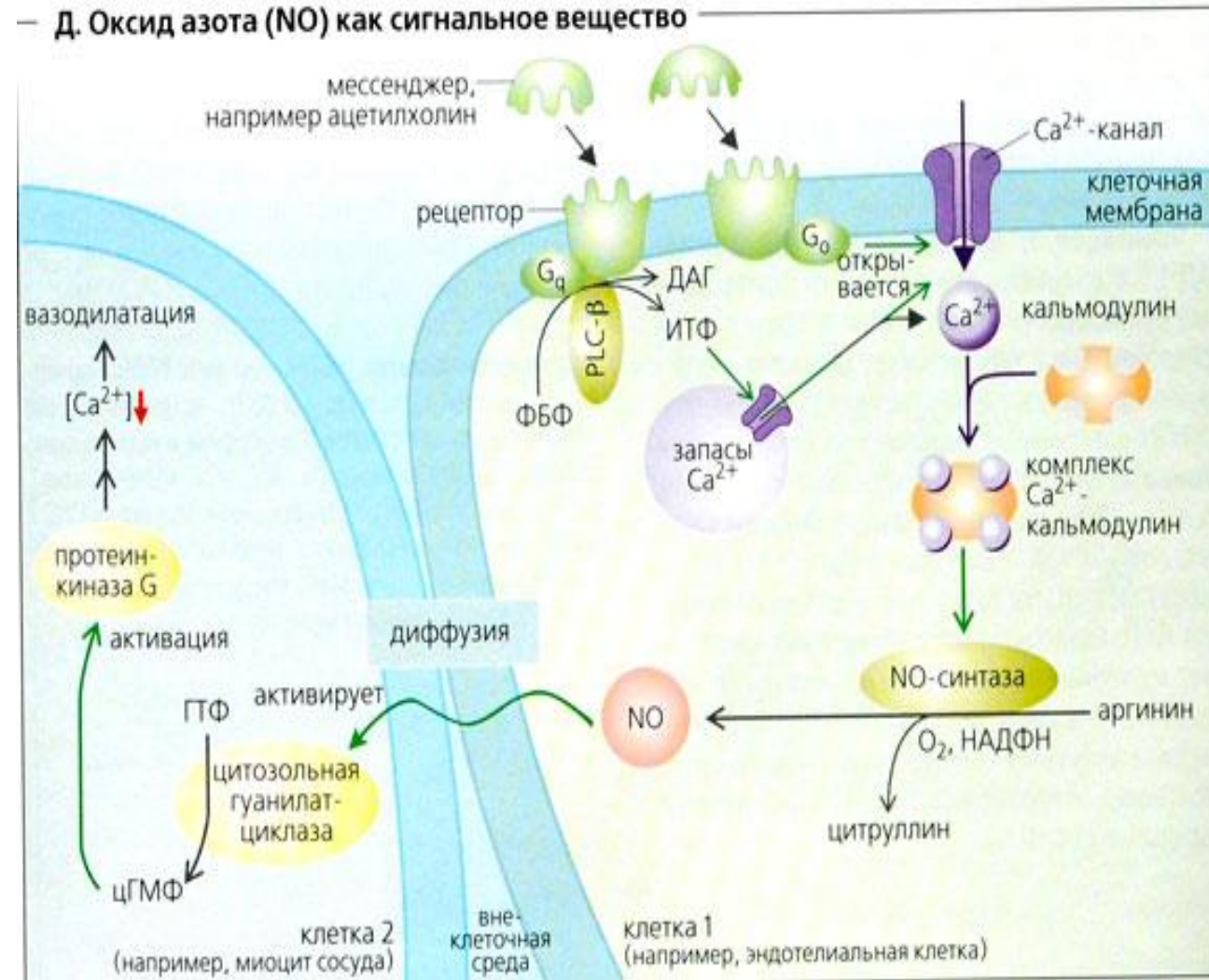
Оксид азота также является потенциально токсичной молекулой, которая широко используется организмом человека не только в разнообразных физиологических, но и патологических процессах. Существует и другое мнение - NO - как участник межнейронной передачи, иммунных реакций, фактора, влияющего на гипотоническую устойчивость эритроцитов, регулятора процессов переноса кислорода эритроцитами и др. Таким образом, NO может считаться одним из универсальных регуляторов клеточного и тканевого метаболизма.

Оксид азота образуется в результате окисления аминокислоты аргинина с одновременным синтезом другой аминокислоты цитруллина под влиянием фермента NO-синтазы. Фермент был назван синтазой, а не синтетазой, поскольку для его работы не требуется энергия АТФ.

$2\text{Arg} + 3\text{NADPH} + 4\text{O}_2 + 3\text{H}^+ = 2\text{Cit} + 2\text{NO} + 3\text{NADP}^+ + 4\text{H}_2\text{O}$, где

Arg – аргинин, Cit - цитруллин

NO-синтаза – это сложно устроенный фермент, представляющий собой гомодимер, то есть он состоит из двух одинаковых белковых субъединиц, к каждой из которых присоединено несколько кофакторов, определяющих каталитические свойства фермента (НАДФН, ФАД, ФМН, гемовая группа, содержащая железо, кальмодулин, тетрагидробиоптерин). Активность фермента проявляется только при объединении двух его субъединиц.



ФУНКЦИИ ОКСИДА АЗОТА В ОРГАНИЗМЕ:

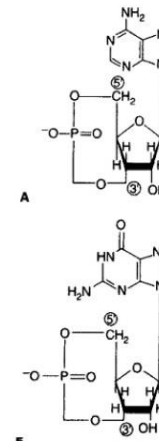
Поддержание системной и локальной гемодинамики, снижение повышенного тонуса гладкой мускулатуры сосудов и обеспечение поддержания нормального уровня артериального давления.

NO выступает в роли нейротрансмиттера в желудочно-кишечном тракте, мочевыводящей и половой системе, активируя циклический гуанозинмонофосфат. При иммунном ответе NO является стимулятором фагоцитоза и Киллинга внутриклеточных паразитов.

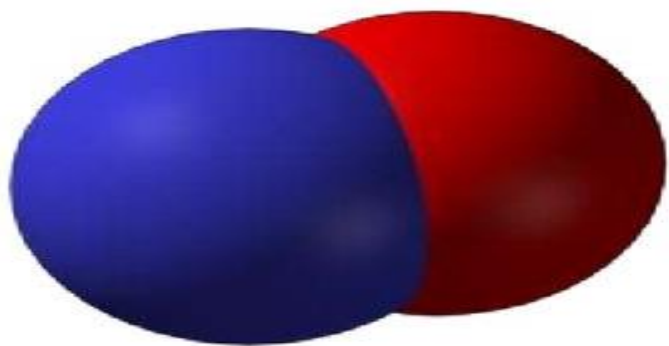
При сепсисе, под влиянием цитокинов, происходит высвобождение NO в больших количествах, что способствует развитию септического шока, являющегося проявлением острых системных воспалительных реакций, при которых происходит индукция индуцибельной NO-синтазы в кровеносных сосудах. Локальная индукция сопровождается деэндотелизацией и атеросклероз. Однако роль разных сосудистых клеток в гиперпродукции все еще не ясна. Воспалительные стимулы вызывают миграцию лейкоцитов к стенке сосуда, а высокая концентрация при воспалении приводит к повреждению тканей.

Оксид азота играет важную роль медиатора, в патогенезе бронхиальной астмы, хронического гломерулонефрита, туберкулеза, рассеянного склероза, болезни Крона, различных опухолей, а также СПИДа.

Циклический гуанозинмонофосфат (сGMP)



- сGMP синтезируется гуанилатциклазой и разрушается сGMP-фосфодиэстеразой (Б).
- сGMP участвует в процессе преобразования зрительных сигналов у позвоночных.



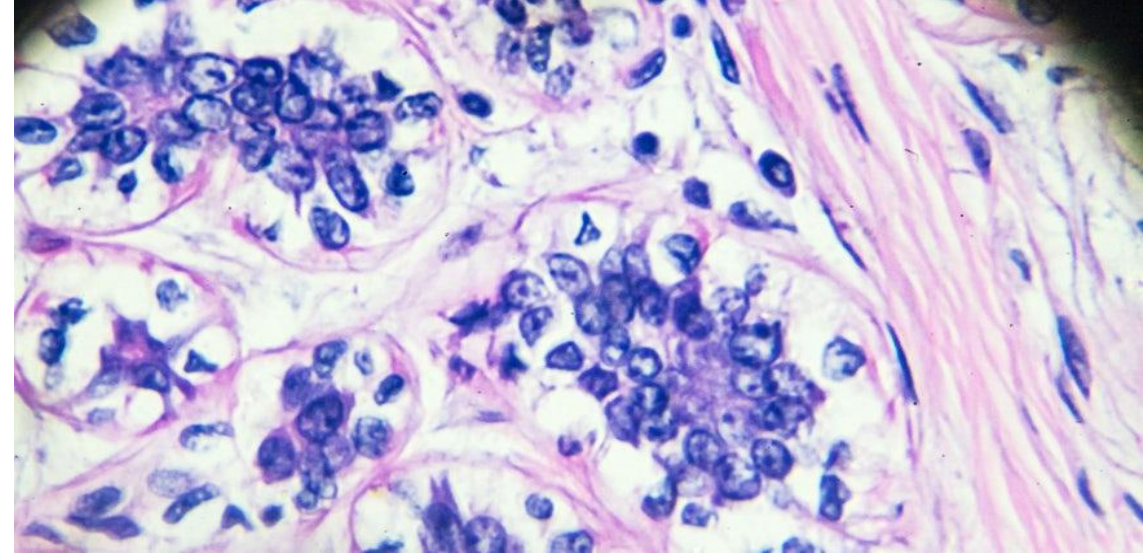
РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА



Вероятно, не существует такого патологического процесса, в котором бы не участвовал NO: гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность любой природы, онкологические процессы, наркомания, нейродегенеративные болезни, атеросклероз, мужская импотенция, цирроз печени, заболевания почек, тромбозы и др.

Действие NO на клетку может проявляться двойственным образом. Молекула NO может быть губительна для клеток, включая и раковые клетки, а также для внутриклеточных патогенных микроорганизмов.

Особый интерес представляют исследования NO его влияние на процесс образования атеросклеротических бляшек.



Онкологические клетки



УЗИ - Атеросклеротическая бляшка

ОКСИД АЗОТА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ



В клинических исследованиях М.В. Шестаковой была выявлена повышенная активность NOS у больных сахарным диабетом на различных стадиях диабетической нефропатии, но максимальная активность этого фермента была отмечена и на стадии гиперфльтрации.

Принимая во внимание имеющиеся в литературе данные об участии NO в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета, огромный интерес представляет изучение вклада этого соединения в формирование синдрома диабетической стопы (СДС).

Периферическая нейропатия является одним из основных факторов риска поражения нижних конечностей при СД. В основе патогенеза диабетической нейропатии лежат две основные теории: сосудистая и метаболическая. Причем, если ранее больше внимания и соответственно больший удельный вес приписывали сосудистым изменениям, объединенным в понятие диабетической микроангиопатии, то сегодня результаты ряда исследований свидетельствуют в пользу тесной взаимосвязи метаболических сдвигов и состояния эндоневрального кровотока. Установлено, что именно изменение продукции NO является причиной нарушения микроциркуляции в питающих нервы сосудах.

ОКСИД АЗОТА И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ХСН)



В настоящее время ХСН рассматривается как синдром, развивающийся в результате различных патологических изменений сердца, нарушений нейроэндокринной регуляции и представляющий собой комплекс циркуляторных реакций вследствие систолической или диастолической кардиальной дисфункции. Наиболее изучены изменения, происходящие в симпатикоадреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС).

Пусковым моментом в механизме нейрогуморальной активации является уменьшение сердечного выброса, что приводит к снижению артериального давления, основное значение которого заключается в регуляции и поддержании кровотока в жизненно важных органах и мышцах. Низкое артериальное давление стимулирует барорецепторы, в результате чего увеличивается поток импульсов в ЦНС, что проявляется повышением активности САС и РААС с приростом сердечного выброса (положительное инотропное действие катехоламинов) и улучшением кровоснабжения жизненно важных органов и скелетной мускулатуры.

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса заявили Furchgott и Zawadzki, где обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных нейрогуморальных механизмов.

Это привело к открытию вазодилатирующей субстанции, названный эндотелийрелаксирующим фактором. Позднее он был идентифицирован как оксид азота.

При ХСН эндотелий не может продуцировать NO для удовлетворения метаболических потребностей, поскольку поражается эндотелийзависимая вазодилатация, уменьшается стимулированное высвобождение NO на ацетилхолин, брадикинин. Огромное значение эндотелия в развитии ХСН, связано с тем, что основная часть АПФ расположена на мембране эндотелиальных клеток.

Рыхлый слой эндотелия



Уплотненный слой эндотелия на брадикинине

По данным V.Dzau, 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани, среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС является неизменным атрибутом эндотелиальной дисфункции. Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез, оказывающего мощное вазоконстрикторное действие посредством стимуляции α_1 рецепторов ГМК сосудов. Другой механизм, более сопряженный с собственно эндотелиальной дисфункцией, связан со свойством АПФ, ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых B_2 рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса сосудов.





Снижает артериальное давление
ускоряет метаболизм в клетках скелетных мышц
Ограничивает синтез и выброс гормонов стресса
Усиливает защитную функцию лейкоцитов

ОКСИД АЗОТА

Способствует заживлению ран и сращению переломов
Повышает мужскую потенцию
Усиливает действие антибиотиков
Сохраняет долговременную память

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Воспалительный процесс и нарушение целостности эндотелия сосудов необходимо рассматривать как прямое условие прогрессирования изменений со стороны патологии сердца.

Взаимосвязь патологии сердечно-сосудистой системы и воспалительного процесса в пародонте требует проведения исследований с дальнейшей разработкой четких схем лечебных мероприятий для врачей-кардиологов, терапевтов и врачей-стоматологов.

Комбинированные схемы комплексной терапии данной категории больных позволят добиться благоприятных результатов в лечении и улучшить качество жизни и прогноз сочетанной патологии.



БЛАГОДАРИМ ЗА ВНИМАНИЕ!

