ОБЗОРНЫЕ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.3:612.017.2

А.А. ЧИРКИН[1], Н.М. ЯЦКОВСКАЯ[2]

ТОНУС КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

витебский государственный университет имени П.М. Машерова
[2]Витебский государственный медицинский университет

В связи с бурным развитием знаний о межклеточном и внутриклеточном сигналинге в статье суммированы современные представления о влиянии молекул окислительного стресса на тонус сосудов и развитие артериальной гипертензии. Состояние окислительно-восстановительных систем и биодоступность оксида азота являются ключевыми факторами, контролирующими влияние окислительного стресса на тонус сосудов.

Ключевые слова: Окислительный стресс, тонус сосудов, вазоконстрикция, вазодилатация, оксид азота.

Введение. В нейро-гуморальной регуляции тонуса кровеносных сосудов важную роль играют эндотелиальные клетки. Эндотелий относится к клеткам мезенхимального происхождения, которые выстилают внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, образуя границу между циркулирующей кровью или лимфой и стенкой сосуда. Ангиопоэтин-2 совместно с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) обеспечивают пролиферацию и миграцию клеток эндотелия. Вазоконстрикция и вазодилатация, и, следовательно, контроль артериального давления, относятся к важнейшим функциям эндотелия [1,2] .

Эндотелиальная дисфункция развивается в ответ на накопление липидов и провоспалительных стимулов. Она характеризуется экспрессией молекул адгезии (E-селектин, VCAM-1 и ICAM-1), активацией факторов транскрипции (AP-1 и NF-κB), повышением экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1, TNFa и IFNy). Окисленные липопротеины низкой плотности способны повышать внутриклеточную продукцию и внеклеточную секрецию АТФ, а также митохондриальную продукцию активных метаболитов кислорода (mtROS) и митохондриальной ДНК (mtDNA). АТФ активирует рецептор $P2Y_2R$, что приводит к последующей продукции IL-lß посредством модуляции индукции mtROS-mtDNA сигнального пути TLR9-NF-KB [3]. Проатерогенный профиль, экспрессируемый эндотелиальными клетками, способствует накоплению липидов и липопротеинов в интиме. В то же время NF-κB-индуцированная экспрессия деубиквитиназы A20 (TNFAIP3) способствует восстановлению эндотелиального барьера. Сигнальный белок ERK5 также необходим для поддержания нормальной функции эндотелиальных клеток [4-6].

Эндотелий сосудов играет ключевую роль в локальной регуляции тонуса кровеносных сосудов и архитектуры сосудистой стенки за счет высвобождения сосудорасширяющих и вазоконстрикторных веществ, а также факторов с прокоагулянтными, антикоагулянтными, фибринолитическими, антибактериальными свойствами; факторов роста, хемокинов, свободных радикалов и др. Выделенные эндотелиальные релаксирующие факторы, (NO, простагландины и гиперполяризационный фактор эндотелия), а также сосудосуживающие факторы (эндотелии, супероксидный анион-радикал и тромбоксаны), играют важную роль в поддержании и регуляции тонуса и периферического сопротивления сосудов. Нарушение эндотелиальной функции, как следствие снижения выработки/высвобождения или повышенной инактивации вазодилататоров, происходящих из эндотелия, а также взаимодействия NO с ангиотензином, активными метаболитами кислорода (AMK) и окисленными липопротеинами, повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, например, эндотелиопатий, вызванных избыточной продукцией ангиотензина, перекисным окислением липидов, ишемией/ реперфузией или диабетом [7-9].

Синтез оксида азота и его функции. Существуют экзогенные (пища, лекарства) и эндогенные источники оксида азота. Экзогенные источники оксида азота превращаются по схеме нитраты—»нитриты—»оксид азота [10-11]. В клетках млекопитающих известны три изоформы синтазы оксида азота (NOS), которые синтезируют эндогенную метастабильную свободнорадикальную молекулу оксида азота (NO): эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS) и индуцибельная (iNOS). Нейрональная (NOS-1) и эндотелиальная изоформы (NOS-3) зависят от кальция и продуцируют

низкие уровни этого газа в качестве сигнальной молекулы клетки; индуцибельная изоформа (NOS-2) не зависит от кальция и производит большое количество газа, который может быть цитотоксичным. NOS-3 - это белок, связанный с кавеолами; цитозольные формы фермента неактивны. Кавеолы — небольшие (размером 50—100 нм) колбообразные впячивания плазматической мембраны многих типов клеток, особенно в эндотелиоцитах. В состав кавеол входит ключевой белок - кавеолин, а также большое количество холестерола, сфинголипидов, сайтов связывания сигнальных белков - G-белков, инозитол-3-фосфата, протеинкиназ. Кавеолы вовлечены в регуляцию мембранных каналов; в клетках эндотелия они задействованы в оценке скорости кровотока, а в гладких мышцах кавеолин Cavl участвует в оценке растяжения мышц. NOS окисляют гуанидиновую группу L-аргинина в процессе, который потребляется пять электронов и образуется N0, при этом происходит окисление NADPH и восстановление молекулярного кислорода. Трансформация осуществляется в каталитическом сайте фермента, прилегающем к специфическому сайту связывания L-аргинина. Факторы тромбоцитов, напряжение сдвига, ацетилхолин и цитокины стимулируют выработку N0 изоформой eNOS. NO является важным регулятором и медиатором многочисленных процессов в нервной, иммунной и сердечно-сосудистой системах. Низкие уровни производства оксида азота обычно связаны с ишемическими повреждениями тканей. Высокое потребление соли снижает выработку N0 у больных гипертонической болезнью [13-15].

Благодаря наличию неспаренного электрона на 2л: орбитали, оксид азота проявляет высокую реакционную способность. NO хорошо растворим в воде и липидах, имеет наиболее высокий по сравнению с другими молекулами коэффициент диффузии, легко и беспрепятственно проникает через клеточные мембраны. Это делает окись азота идеальной сигнальной молекулой для кратковременного аутокринного (внутри клетки) или паракринного (между близко расположенными или соседними клетками) обмена сигналами. Время жизни оксида азота составляет -6-10 сек, после чего он превращается в нитраты и нитриты при участии кислорода и воды. Радиус действия NO в тканях не превышает 500 мкм. Суточная продукция N0 одним только эндотелием составляет 1,7 ммоль, а базальная концентрация газа в плазме приближается к 3 нмоль (уровень N0 для клеток эндотелия оценивается в 4 пмоль/мин на 1 мг белка). Эндотелий кровеносных сосудов использует оксид азота в качестве сигнала окружающим гладкомышечным клеткам расслабиться, что приводит к вазодилатации и увеличению кровотока. Стандартные фармацевтические препараты нитроглицерин и амилнитрит являются предшественниками оксида азота, который обеспечивает расслабление гладких мышц сосудов, что приводит к расширению артерий и увеличению кровотока. NO может быть также нейротрансмиттером и связан с нейрональной активностью и различными функциями (например, избеганием обучения); N0 частично опосредует цитотоксичность макрофагов в отношении микробов и опухолевых клеток. Оксид азота в клетках млекопитающих вызывает два типа реакций: S-нитрозилирование тиолов и нитрозилирование некоторых металлоферментов. S-нитрозирование включает (обратимое) превращение тиоловых групп, например остатков цистеина в белках, с образованием S-нитрозотиолов (RSNO). Это механизм динамической посттрансляционной модификации большинства полипептидов. Нитрозилирование металлических центров, содержащих ионы переходных металлов железа или меди, ведет к образованию нитрозильных комплексов металлов, что нарушает ферментативную активность цитохромов, рибонуклеотидредуктазы, аконитазы и др. Помимо обеспечения нормальных функций, N0 участвует в ряде патофизиологических состояний (септический шок, гипертензия, ишемия мозга, нейродегенеративные заболевания и др.) [14-16].

Образованный в клетках эндотелия оксид азота проникает в подэндотелиальные гладкомышечные клетки и активирует гуанилатциклазу, связываясь с гемом. Циклический ГМФ (цГМФ) активирует протеинкиназу G, которая вызывает обратный захват $Ca^{2"}$ и открытие кальций-активируемых калиевых каналов. Падение концентрации Ca^{2+} ведет к тому, что киназа легкой цепи миозина (MLCK) не может фосфорилировать молекулу миозина, тем самым приводя к расслаблению клеток гладких мышц. В клетках эукариот выявлены 3 основных типа внутриклеточных рецепторных белков, с которыми взаимодействует цГМФ: цГМФ-зависимые протеинкиназы (протеинкиназы G), цГМФ-регулируемые ионные каналы и цГМФ-регулируемые фосфодиэстеразы [15, 17].

Более четверти века известно о двойственном действии оксида азота: в низких концентрациях N0 увеличивает генерацию активных метаболитов кислорода, тогда как более высокие концентрации ослабляют их образование посредством ингибирования активности НАДФН-оксидазы или их удаления [18, 19]. При нормальных физиологических условиях N0 оказывает плейотропное действие в регуляции функций сосудов. Баланс между уровнями супероксидного анион-радикала и

высвобожденного N0 играет решающую роль в поддержании нормальной функции эндотелия, что определяет тонус сосудов. Однако при патологических состояниях избыточное образование супероксидного анион-радикала, в основном вырабатываемого НАДФН-оксидазой, стимулирует сужение сосудов и воспаление, что приводит к эндотелиальной дисфункции, главным образом, за счет снижения биодоступности N0 и дисбаланса между АМК и антиоксидантной активностью [20]. *Но* оксид азота обладает и антиоксидантными свойствами благодаря своей способности связывать железо из лабильных пулов железа (LIP), которые могут иметь клеточную (CLIP) или внеклеточную (ECLIP) природу [21].

Вазоконстрикция - это сужение кровеносных сосудов в результате сокращения клеток мышечной стенки сосудов (чаще артериол). Механизм, который приводит к сужению сосудов, является следствием повышенной концентрации кальция (Ca^{2+}) в цитозоле клеток гладких мышц сосудов [22]. Многие стимулы могут приводить к каскадам сигнальной трансдукции, которые вызывают выход ионов кальция из саркоплазматического ретикулума через кальциевые каналы по инозитол-3-фосфат ($1P_3$) - опосредованному механизму. Вышедшие ионы кальция связываются с кальмодулином, который, в свою очередь, активирует киназу легкой цепи миозина (MLCK). Этот фермент отвечает за фосфорилирование легкой цепи миозина (MLC), чтобы обеспечить формирование поперечных мостиков между миозином и актином, следовательно, сокращение. Известно несколько вариантов последовательности событий, ведущих к сокращению гладкомышечных волокон стенки сосудов:

1. Напряжение (изменение внутриклеточной концентрации АТФ). —> активация растяжением ионных каналов (снижение активности АТФ-чувствительных Ю-каналов) —» первичное и вторичное (после повышения активности управляемых напряжением натриевых каналов) открытие VGCC (VDCC) - внутриклеточных кальциевых каналов —*■ повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} —» снижение активности Na^+,Ca^{2+}- обменника. Поскольку концентрация Ca^{2+} снаружи клетки в 1000 раз выше, чем в цитозоле, обеспечивается поток ионов кальция внутрь клетки. Это приводит к повышению чувствительности к Ca^{2+} калиевых каналов, сокращению гладких мышечных клеток сосудов, возбуждению нейронов, стимуляции экспрессии генов и высвобождению сигнальных молекул.

2. NPY - нейропептид Y - состоит из 36 аминокислотных остатков, секретируется наряду с другими нейротрансмиттерами (ГАМК и глутамат), регулирует многие центральные и периферические биохимические процессы. Путь воздействия - связывание с NPY-рецептором —► активация Gi-белка —» снижение концентрации цАМФ —» снижение активности протеинкиназы А (PKA) —> снижение степени фосфорилирования MLCK —*■ повышение активности MLCK —■* фосфорилирование MLCP (не зависит от кальция). MLCs (легкие цепи миозина) структурно и функционально отличаются от тяжелых цепей миозина (MHCs). Ассоциация MLC с гибким (шейным) участком тяжелых цепей миозина необходима для сборки макромолекулярных комплексов, обеспечивая тем самым моторную функцию миозина по перемещению связанной с его головкой нити актина.

3. Адреналин, норадреналин, дофамин, тромбоксан, эндотелии —» соответствующие мембранные рецепторы —* активация Gq-белка —> повышение активности фосфолипазы С (PLC) —* образование внутриклеточных посредников инозитол-3-фосфата и диацилглицерола ($1P_3$ и DAG) —> активация рецептора $1P_3$ в саркоплазматическом ретикулуме —> повышение концентрации цитозольного Ca^{2+}.

4. Ангиотензин —*■ рецептор ангиотензина I —* в гладкомышечных клетках: активация Gq —* повышение активности PLC —► повышение образования $1P_3$ и DAG —► активация рецептора $1P_3$ в саркоплазматическом ретикулуме —► повышение концентрации цитозольного Ca^{2+}; в эндотелии - синтез эндотелина. Аналогичное действует вазопрессин (антидиуретический гормон) через свои рецепторы.

5. Ассиметричный диметиларгинин —> снижение продукции оксида азота.

К часто используемым в лабораторной и клинической практике относят адреналин, норадреналин, ангиотензин, метоксамин, фенилэфрин [23].

Вазодилатация - это расширение кровеносных сосудов, главным образом, артериол, приводящее к снижению артериального давления крови. Основная функция вазодилатации - увеличение притока крови к тканям, которые нуждаются в кислороде, глюкозе, липидах или в других питательных веществах. Ткани обладают несколькими способами увеличения кровотока, включая высвобождение вазодилататоров (например, аденозин) в местную интерстициальную жидкость, которая диффундирует в капиллярное русло, провоцируя местную вазодилатацию [24]. Расширение

сосудов напрямую влияет на соотношение между средним артериальным давлением, сердечным выбросом и общим периферическим сопротивлением (TPR). Расширение сосудов происходит во время систолы, тогда как вазоконстрикция следует в фазе диастолы. Расширение сосудов способствует снижению TPR и артериального давления путем расслабления клеток гладких мышц срединной оболочки крупных артерий и более мелких артериол. Вазодилатация и вазоконстрикция модулируются местными паракринными агентами из эндотелиальных клеток (например, оксид азота, брадикинин, ионы калия и аденозин), а также вегетативной нервной системой организма и надпочечниками, которые секретируют катехоламины [25]. Вазодилатация включается при снижении концентрации цитозольного кальция или дефосфорилирования миозина с помощью фосфатазы легкой цепи миозина и индукции кальциевых симпортеров и антипортеров, которые откачивают ионы кальция из внутриклеточного компартмента, что способствует расслаблению гладкомышечных клеток и, следовательно, расширению сосудов. Это достигается за счет обратного захвата ионов Ca^{2+} в саркоплазматическую сеть через обменники и выталкивания через плазматическую мембрану [26].

Существует три основных внутриклеточных стимула, которые могут привести к расширению сосудов. 1. Аденозин вызывает гиперполяризацию за счет изменения мембранного потенциала покоя клетки, что изменяет уровень внутриклеточного Ca^{2+} за счет модуляции чувствительных к напряжению кальциевых каналов в плазматической мембране. 2. Простациклин обеспечивает повышение уровня цАМФ и активности протеинкиназы А, что вызывает увеличение выведения кальция из цитоплазмы. 3. Оксид азота, образованный в эндотелии, вызывает в гладкомышечных клетках сосуда синтез цГМФ, который через протеинкиназу G инициирует вазодилатацию.

Дефосфорилирование легких цепей миозина (MLC) является наиболее частой причиной вазодилатации, как основной причины прекращения взаимодействия головок миозина и актина в процессе мышечного сокращения. Протеинкиназа G (цГМФ-зависимая протеинкиназа) - серин/треонин специфичная киназа, активируемая цГМФ, действует по двум механизмам: 1) фосфорилирование MLCK —» снижение активности MLCK —»• дефосфорилирование MLC —> дилатация; 2) повышение активности SERCA (Ca^{2+}-АТФаза саркоплазматического ретикулума) —*■ перенос Ca^{2+} из цитозоля в саркоплазматический ретикулум —> дилатация. По такому механизму действуют снижение концентрации эндотелина, гистамин (через гистаминовый Н2 рецептор), простациклин (через IP рецептор), простагландин D_2 (через DP-рецептор), простагландин E_2 (через EP-рецептор) —> повышение активности Gs-белка —*■ повышение активности аденилатциклазы —> повышение цАМФ —* повышение активности протеинкиназы А (ПКА) —> фосфорилирование MLCK —> снижение активности MLCK —*■ дефосфорилирование MLC —> дилатация. Аналогично, а также через модуляцию активностии чувствительных к напряжению кальциевых каналов действует VIP (интестинальный вазоактивный пептид из 28 аминокислотных остатков): 1) VIP —> повышение активности Gs-белка —► ... дилатация; 2) VIP —*• гиперполяризация —*• закрытие VDCC —> снижение концентрации цитозольного Ca^{2+} —►... дилатация.

Внеклеточный аденозин (через A_1, A_{2a}, A_{2b} аденозиновые рецепторы) —*■ повышение активности АТФ-чувствительных K^+-каналов —» гиперполяризация —> закрытие VDCC —> снижение концентрации цитозольного Ca^{2+} —>... дилатация.

Внеклеточные АТФ и АДФ (через P2Y рецептор) —> активация белка Gq —> повышение активности фосфолипазы С —*■ повышение цитозольной консентрации Ca^{2+} —» повышение активности синтазы оксида азота —► повышение концентрации N0 —+ ... дилатация.

L-аргинин (через альфа-2 рецептор?) —> активация белка Gi —► уменьшение концентрации цАМФ —> активация Na^+,K-АТФазы —> снижение концентрации цитозольного Na^+ —* повышение активности Ыа$^+$,Са$^+$-обменника —> снижение концентрации цитозольного Ca^{2+}—»... дилатация.

Натрий-уретические пептиды, простагландин 1_2, простагландин E_2, гепарин (через соответствующие рецепторы эндотелина) —> снижение синтеза эндотелина [27,28].

Известно, что симпатическая нервная система играет определенную роль в вазодилатации. Нейроны, которые контролируют расширение сосудов, происходят из гипоталамуса. Некоторая симпатическая стимуляция артериол в скелетных мышцах опосредуется адреналином, действующим на ß-адренергические рецепторы артериолярных гладких мышц, которые опосредуются сигнальными путями через цАМФ. Этот механизм вазодилатации не имеет большого значения для физиологических процессов человека [29].

Активные метаболиты кислорода кровеносных сосудов. Итак, функции гладких мышц сосудов регулируются сложной сетью внутриклеточных сигнальных путей, включающих рецепторы клеточной поверхности, G-белки, ионные каналы/транспортеры, киназы/фосфатазы, цитоскелетные

белки/адаптеры и факторы транскрипции. Эти пути контролируются эндокринными, нейрональными, паракринными /аутокринными, метаболическими и механическими первичными стимулами. Первичные стимулы индуцируют выработку молекул вторичных посредников, которые влияют на функции клеточных мишеней, причем эти эффекты должны быть легко обратимыми. К вторичным посредникам относят цитозольный Ca^{2+}, циклические нуклеотиды, фосфолипиды и, в последнее время, активные метаболиты кислорода (АМК). К АМК относят любые электрофильные кислородсодержащие вещества: супероксидный анион-радикал ($O_2^{\bullet-}$) и его продукт дисмутации - перекись водорода (H_2O_2), которые образуются путем восстановления молекулярного кислорода одним или двумя электронами, соответственно, Перенос электронов катализируется членами большой семьи ферментов оксидоредуктаз. Для многих из них, включая комплексы I и III митохондриальной цепи переноса электронов, несвязанную эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS), ксантиноксидазу, циклооксигеназы и липоксигеназы, продуцирование АФК считается вторичным по отношению к основной функции фермента, по крайней мере, в нормальных физиологических условиях. Однако основным источником АФК в сосудистой сети (в том числе в гладких мышцах и эндотелии) является семейство НАДФН-оксидаз (NOX), для которых единственной функцией является производство супероксидного анион-радикала и/или H_2O_2 [30, 31].

В фагоцитах функция NOX заключается в создании «окислительного взрыва», целью которого является уничтожение захваченных патогенов. В не фагоцитирующих клетках, включая гладкие мышцы и эндотелий, образованные НАДФН-оксидазой АМК действуют как незаменимые молекулы - вторичные посредники, обеспечивающие функционирование клеток в норме. Только во время «окислительного стресса», ключевого признака сердечно-сосудистых заболеваний, АМК вырабатываются в избытке и считаются вредными. Из семи известных изоформ NOX четыре экспрессируются в гладких мышцах и эндотелии сосудов (N0X1, 2,4 и 5).

Экспериментальный и теоретический анализ химических свойств супероксидного анион-радикала и H_2O_2 в водных или гидрофобных средах показали, что обе молекулы могут изменять функции белков за счет окисления остатков цистеина. Одноэлектронное окисление (сульфенилирование; R - SOH) легко обратимо благодаря действию тиоредоксинов, глутатионпероксидаз и восстановленного глутатиона (GSH). Дополнительное окисление -SOH (сульфинилирование; R-SO_2H) также обратимо под действием сульфиредоксина-1, но дальнейшее окисление -SO_2H (сульфонилирование; R-SO_3H) считается необратимым. Недавние работы также показали, что АМК-зависимое окисление метионина (R-SCHO) также может влиять на белковые и сосудистые функции, и это действие обратимо под действием метионинсульфоксидредуктазы. Остатки цистеина, лизина и гистидина также могут быть модифицированы посредством образования аддуктов Михаэля с пероксидами липидов (LOO-), такими как 4-гидроксиноненал, образующихся при окислении полиненасыщенных жирных кислот. Будучи липидами, эта последняя форма модификации может иметь особое значение для окислительной регуляции мембраносвязанных белков, таких как ионные каналы [32, 33]. Супероксидный анион-радикал самопроизвольно реагирует с N0- с образованием пероксинитрита (0N00-). ONOO- также модифицирует функцию белка путем нитрования остатков тирозина (R - ONO) посредством реакции с CO_2 и образования промежуточных радикалов диоксида азота и карбоната, NO_2 и $CO_3^{\bullet-}$. Нитрование влияет на функцию белка, предотвращая или имитируя фосфорилирование. В присутствии свободного цитозольного Fe^{2+} H_2O_2 превращается в очень мощный окислительный гидроксильный радикал (-OH), который окисляет белки без разбора, независимо от рКа, поэтому вряд ли имеет физиологическое значение. Ключевыми мишенями для обратимой окислительной модификации АМК, образованных НАДФН-оксидазами, на функции гладких мышц сосудов (VSM) является широкий спектр белков клеточной поверхности, а также внутриклеточных белков, включая фосфатазы, киназы и другие цитозольные ферменты, G-белки и адаптерные белки, ионные каналы, транспортеры и факторы транскрипции. АКМ транспортируются через анионные каналы и аквапорины мембран [34, 35].

Вазоконстрикция и активные метаболиты кислорода. При отсутствии предварительной вазоконстрикции супероксидный анион-радикал оказывает сосудосуживающее действие на аорту и легочные артерии крыс, но не брыжеечные или бедренную артерии; в то же время H_2O_2 вызывает напрямую сужение мышиной и крысиной аорты, коронарной артерии крупного рогатого скота, церебральной артерии собак. В различных артериальных препаратах млекопитающих, предварительно суженных агонистами GPCR (G-рецепторов), супероксидный анион-радикал и H_2O_2 оказывают смешанное, зависящее от концентрации действие (сокращение/релаксация), хотя доминирующим эффектом H_2O_2 является релаксация. У разных млекопитающих H_2O_2 и

супероксидный анион-радикал последовательно усиливают субмаксимальное сокращение, вызванное KC1, потому что KC1 устраняет влияние АМК на КГ-каналы. Показано, что сосудосуживающее действие супероксидного анион-радикала в значительной степени подавляются супероксиддисмутазой и лишь частично каталазой. Следовательно, сократительный эффект супероксидного анион-радикала не обязательно требует преобразования его в H_2O_2. Сосудосуживающее действие АМК снижается неспецифическим ингибиторами тирозинкиназной активности белков, а также, специфическими блокаторами киназ семейства Src и протеинкиназы С. Таким образом, образованные НАДФН-оксидазами АКМ повышают вазоконстрикцию путем увеличения концентрации цитозольного Са~ [36-38].

Вазоконстрикция может быть усилена и без увеличения концентрации Са²" в цитозоле по двум путям: через ингибирование фосфатазы легкой цепи миозина (MLCP) и полимеризации актина. Активность MLCP подавляется Rho-киназой (ROCK) путем фосфорилирования субъединицы-1 миозинфосфатазы (MYPT1). ROCK активируется фактором RhoA, который в свою очередь регулируется либо супероксидным анион-радикалом, либо Rho-гуанин фактором обмена нуклеотидов (RhoGEF). Последний непосредственно активируются G-белком, связанным с рецептором GPCR, либо опосредованно через N0X1- или N0X2-зависимым фосфорилированием тирозина с помощью Src-киназы, PYK2 (протеин-тирозин киназы 2ß) или JAK2 (Янус киназы-2). RhoGEF также активируются напряжением посредством взаимодействия интегринов с внеклеточным матриксом через киназу фокальной адгезии (FAK) в ассоциации с H_2O_2 (образованной N0X4) и белком-2, взаимодействующим с дельта полимеразой (Poldip2). Poldip2 - это многофункциональный белок, который регулирует состав внеклеточного матрикса сосудов и активность матриксной металлопротеиназы. RhoA способствует полимеризации актина и сократимости актомиозинового комплекса [39, 40].

К патогенезу артериальной гипертензии. В настоящее время имеются доказательства того, что НАДФН-зависимые оксидазы могут способствовать патогенезу артериальной гипертензии через окислительный стресс [35]. На рис. 1 представлены основные пути образования супероксидного анион-радикала различными изоформами НАДФН-зависимых оксидаз 1) N0X1,2,4,5 - через активацию рецепторов фактора некроза опухолей, тирозинкиназных рецепторов и G-рецепторов плазматической мембраны; 2) N0X1,2,5 - в кавеолах; 3) N0X4 - в митохондриях, ядре и участках фокальной адгезии; 4) N0X4,5 - эндоплазматическом ретикулуме; 5) N0X1,2,4,5 - в эндосомах эндотелиальных клеток. Образованные супероксидный анион-радикал и пероксид водорода перемещаются через анионные каналы и аквапорины мембран компартментов клеток. Основными ферментами превращений активных метаболитов кислорода являются супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидазы и глутатионпероксидаза.

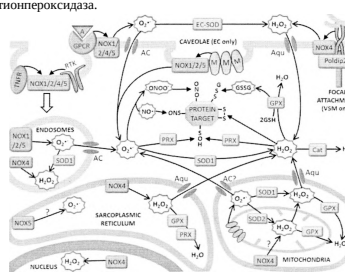

Рис. 1. НАДФН-зависимые оксидазы (NOX), пути образования, транспорта и превращений активных метаболитов кислорода в эндотелиальных клетках [35]. Сокращения: EC - эндотелиальная клетка, AC - анионный канал, Aqu - аквапорин, GPCR - рецептор, связанный с G-белками, RTK - рецептор тирозинкиназы, TNFR - рецептор фактора некроза опухолей, Cat - каталаза, SOD - супероксиддисмутаза, PRX - пероксидаза, GPX - глутатионпероксидаза, VSM - гладкие мышцы сосудов.

Супероксидный анион-радикал, образованный эндотелиальными N0X1, 2 и 5, противодействует эндотелиальной NO-синтазе (eNOS) путем окисления 5,6,7,8-тетрагидробиоптерина (BH4) оксигеназного домена фермента. Такое «расцепление (разобщение) eNOS», заставляет фермент производить больше супероксидного анион-радикала. И наоборот, N0 ограничивает выработку супероксидного анион-радикала, ингибируя активность N0X1, 2 и 5 [41-43]. В гладкомышечных клетках сосудов это способствует образованию окисленного глутатиона (GSSG), который может активировать Ca^{2+}-АТФазу саркоплазматического ретикулума (SERCA), что увеличивает перенос Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум, обеспечивая тем самым вазодилататорный эффект. Изменения эндотелийзависимой дилатации и a1-адренореактивности аорты крыс были продемонстрированы при окислительном стрессе, вызванным иммобилизацией крыс или введением им «ловушки НАДФН» параквата [44, 45].

На рис. 2 представлены современные представления о роли окислительного стресса в развитии артериальной гипертензии. Множественные митогенные и проконтрактильные стимулы (ангиотензин II, эндотелии ET-1, иромбоцитарный ростовой фактор PDGF, фактор некроза опухолей альфа TNF-a) индуцируют экспрессию регуляторных субъединиц белков p22, p47, p67 и НАДФ-зависимых оксидаз N0X1, N0X2, а также N0XA1, и N0X5. Экспрессия N0X4 повышается за счет медиаторов воспаления (например, TNF-a) и механических сил, связанных с артериальным кровотоком (колебательный поток в эндотелии (EC) и повышенное перфузионное давление в гладких мышцах сосудов (VSM). В совокупности результатом усиленной экспрессии NOX является образование избыточного супероксидного анион-радикала и H_2O_2 (N0X4), что приводит к проявлениям окислительного стресса. Накопление супероксидного анион-радикала может усугубляться снижением экспрессии или активности супероксиддисмутазы (СОД).

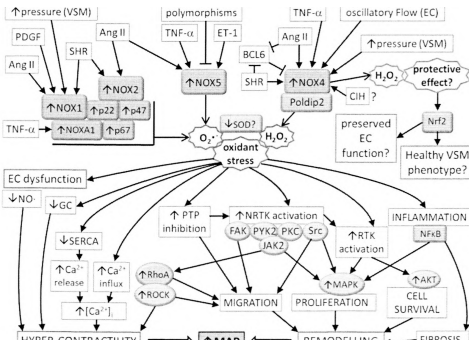

Рис. 2. Окислительный стресс и пути развития артериальной гипертензии [35]. Символом SHR обозначена спонтанная гипертензия у крыс; CIH - хроническая прерывистая гипоксия.

На рисунке показано, что окислительный стресс нарушает эндотелий-зависимое расслабление благодаря связыванию N0 и расцеплению eNOS. Избыток супероксидного анион-радикала снижает активность гуанилатциклазы (GC). Сосудистый тонус повышается за счет подавления активности Ca^{-+}-АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA) и увеличенного высвобождения Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, а также за счет повышенной экспрессии и активности RhoA и Rho-киназы (ROCK). Ремоделирование сосудов происходит за счет комбинированного действия стимулированной активными метаболитами кислорода (ROS) миграции гладкомышечных клеток сосудистой стенки (VSMC), что опосредовано киназой фокальной адгезии (FAK). Этим процессам способствует окислительное ингибирование протеинтирозинфосфатаз (PTP) и усиление активности нерецепторных тирозинкиназ (NRTK) и рецепторных тирозинкиназ (RTK). Компоненты сигнальных

путей NRTKs, FAK, Src, PYK2 и JAK2, а также протеинкиназа С (PKC) являются важными координаторами ремоделирования сосудов. Они также способствуют повышению тонуса сосудов через RhoA/ROCK. Пролиферация VSM и фиброз также поддерживаются окислительной активацией транскрипционного фактора NF-kB. Таким образом, среднее артериальное давление (mean arterial pressure, MAP) повышается за счет развития дисфункции эндотелия, процессов вазоконстрикции на уровне гладкомышечных клеток стенок сосудов, ремоделирования и фиброза стенок артерий [35].

В противовес эффектам «окислительного стресса», вызванным усилением экспрессии N0X4, H_20_2 может оказывать защитное действие при гипертензии посредством активации фактора Nrf2. Это транскрипционный фактор, который у людей кодируется геном *NFE2L2*. NRF2 регулирует экспрессию антиоксидантных белков, защищающих клетки от окислительного повреждения, вызванного травмой и воспалением. В нормальных условиях период полураспада Nrf2 составляет всего 20 минут, и он разрушается после связывания с убиквитином. При окислительном стрессе Nrf2 не разрушается, а перемещается в ядро, трансформируется в гетеродимер, который связывается с промотором ДНК и инициирует экспрессию антиоксидантных генов с образованием высококонсервативных белков-ферментов НАДФН-хинооксидоредуктазы 1, сульфиредоксина 1, тиоредоксинредуктазы 1, глутатион-8-трансферазы и др. Это поддерживает сохранение нормального по тонусу фенотипа артериальных сосудов [54-57].

Заключение. При дисбалансе между продукцией АМК и антиоксидантной защитой избыток супероксидного анион радикала в сосудистой сети обеспечивает два немедленных эффекта. Во-первых, он будет реагировать с NO- неконтролируемым образом, приводя к образованию пероксинитрита ONOO', а во-вторых, он будет вызывать расцепление eNOS посредством окисления BH4, заставляя eNOS образовывать супероксидный анион радикал вместо NO-. Образование высоких концентраций АМК, особенно гидроксильного радикала, может непосредственно инактивировать гуанилатциклазу. Гипертонические агенты, такие как Ang II и TXA2, способствуют расцеплению eNOS. Степень, до которой это разъединение субъединиц eNOS ухудшает релаксацию, вызванную агонистами, будет также зависеть от того, сколько произведенного супероксидного анион радикала может дисмутироваться в H_20_2 эндотелиальной супероксиддисмутазой, а это будет зависеть от экспрессии и локализации супероксиддисмутазы. Конечный эффект может проявляться также в нарушении NO-опосредованной релаксации посредством закрытия калиевых каналов и деполяризации мембран гладких мышц сосудистой стенки. Эти взаимоотношения объясняют развитие гипертонического фенотипа. Развитие гипертензии связано напрямую с нарушением регуляции концентрации цитозольных ионов кальция в гладкомышечных клетках подэндотелиального слоя стенки сосудов, зависящей от молекул окислительного стресса [46-49]. Одним из последствий влияния окислительного стресса на концентрацию цитозольных ионов кальция является избыточное производство супероксидного анион радикала, которое приводит к необратимому ингибированию фермента SERCA гладких мышц, предотвращая тем самым образование нормального про-релаксанта - оксида азота [50, 51]. Таким образом, состояние окислительно-восстановительных систем и биодоступность оксида азота являются ключевыми факторами, контролирующими влияние окислительного стресса на тонус сосудов [52, 53].

Итак, развитие дисфункции эндотелия, процессов вазоконстрикции на уровне гладкомышечных клеток стенок сосудов, ремоделирования и фиброза артерий ведут к формированию гипертензионного фенотипа артерий. В тоже время запуск пероксидом водорода Nrf2-зависимого пути может оказать антигипертензионный эффект через формирование эндогенных антиоксидантных систем, что в последние годы используется в практическом здравоохранении [35]. Завершая статью, необходимо привести четыре важнейших исследования, которые явились основополагающими вехами в изучении проблемы тонуса кровеносных сосудов [58-61].

Литература

[1 *J. Mizuno Y., Jacob R.F., Mason R.P.* Inflammation and the development of atherosclerosis // Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2011. Vol.18 (5). P. 351-358.

[2] . Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y et al. The vascular endothelium and human diseases //Int. J. Biol. Sei. 2013. Vol. 9 (10). P. 1057-1069.

[3] . *Jin H., Ko Y.S., Park S.W., Kim H.J.* $P2Y_2R$ activation by ATP induces LDL-mediated inflamasome activation through modulation of mitochondrial damage in human endothelial cells // Free Radical Biologe and Medicine. 2019. Vol. 136. P. 109-117.

[4] . *Roberts O.L., Holmes K, Müller J., Cross D.A., Cross M.J.* ERK5 and the regulation of endothelial cell function // Biochemical Society Transactions. 2009. Vol. 37 (Pt 6). P. 1254-1259.

[5] . Vanichkitrungruang S., Chuang C.Y., Hawkins C.I., Hammer A. et al. Oxidation of human plasma fibronectin by inflammatory oxidants perturbs endothelial cells function // Free Radical Biologe and Medicine. 2019. Vol. 136. P. 118-134.

[6] . Yu H., Kalogeris T., Korthuis R.J. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion // Free Radical Biology and Medicine. 2019. Vol. 135. P. 182-197.

[7] . *Bauer V., Sotnikova R.* Nitric oxide - the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions // General Physiol. Biophys. 2010. Vol.29, No 4. P.319-340.

[8] . *Flammer A.J., Anderson T, Celermajer D.S., Creager M.A. et al.* The assessment of endothelial function: from research into clinical practice // Circulation. 2012. Vol. 126 (6). P. 753-767.

[9] . *Miinzel I, Sinning C, Post F., Warnholtz A., Schulz E.* Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction // Annals of Medicine. 2008. Vol. 40 (3). P. 180-196.

[10*]* .*Lundberg J.O., Weitzberg E., Gladwin M.T.* The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics // Nature Reviews Drug Discovery. 2008. Vol. 7 (2). P. 156-167.

[11 *]*.*Suschek C., Opiänder C.* Nonenzymatic NO production in human skin: Effect of UVA on cutaneous NO stores // Nitric Oxide. 2010. Vol. 22 (2). P. 120-135.

\\2\.*Ignarro L.J.* Nitric Oxide. A Novel Signal Transduction Mechanism For Transcellular Communication // Hypertension. 1990. Vol. 16 (5). P. 477-483.

[13*]* .*Osanai T, Fujiwara N, Saitoh M., Sasak S. et al.* Relationship between salt intake, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine and its relevance to patients with end-stage renal disease // Blood Purification. 2002. Vol. 20 (5). P.466-468.

[14*]* .*Davies, S.A., Stewart, E.J., Huesmaan, G.R and Skaer, N. J.* Neuropeptide stimulation of the nitric oxide signalling pathway in Drosophila melanogaster Malpighian tubules // Am. J. Physiol. 1997. Vol. 273. R823-827.

[15*]* .*Солодков А.П., Лазуко С.С.* Современные проблемы биохимии и физиологии регуляции сосудистого тонуса / Современные проблемы биохимии: учебное пособие. Под ред. А.П. Солодкова и А.А. Чиркина. - Витебск: УО «ВГУ имени П.М. Машерова». 2010. С. 255-309.

[16*]* .*Shami P.J., Moore J.O., Gockerman J.P., Hathorn J.W. et al. (1995).* Nitric oxide modulation of the growth and differentiation of freshly isolated acute non-lymphocytic leukemia cells // Leukemia Research. 1995. Vol. 19 (8). P. 527-533.

[\l].Derbyshire E.R., Marietta M.A. Biochemistry of soluble guanylate cyclase / Handb. Exp. Pharmacol. Handbook of Experimental Pharmacology. 2009. Vol. 191. P. 17-31.

[1 %].*Pieper G.M., Clarke G.A., Gross G.J.* Stimulatory and inhibitory action of nitric oxide donor agents vs. nitrovasodilators on reactive oxygen production by isolated polymorphonuclear leukocytes // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1994. Vol. 269. P. 451-456.

[19] . Singh A.K., Awasthi D., Dubey M., Nagarkoti S. et al. High oxidative stress adversely affects NFκ B mediated induction of inducible nitric oxide synthase in human neutrophils: Implications in chronic myeloid leukemia // Nitric Oxide. 2016. Vol. 58. P. 28-41.

[20] .*Passos-Silva D.G., Verano-Braga T, Santos R. A. S.* Angiotensin-(l-7): beyond the cardio-renal actions // *Clin Sei (Bond).* 2013. Vol. 124 (7). P. 443-456.

[21].*Sahni S., HickokJ.R., Thomas D.D.* Nitric oxide reduces oxidative stress in cancer cells by forming dinitrosyliron complexes //Nitric Oxide. 2018. Vol. 76. P. 37-44.

[22] . Wilson D.P., Susnjar M., Riss E., Sutherland C.et al. Thromboxane A_2-induced contraction of rat caudal arterial smooth muscle involves activation of Ca^{2+} entry and Ca^{2+} sensitization: Rho-associated kinase-mediated phosphorylation of MYPT1 at Thr-855, but not Thr-697 // Biochem. J. 2005. Vol. 389 (Pt 3). P. 763-774.

[23] .Brozovich F.V., Nicholson C.J., Degen C.V., Cao Y.Z. et al. Mechanisms of vascular smooths muscle contraction and the basis for pharmacologic treatment of smooth muscle disorders // Pharmacol. Rev. 2016. Vol. 68. P. 476-532.

[24] .Sato *A., Terata K., Miura H., Toyama K. et al.* Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease // American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2005. Vol. 288 (4). H1633-1640.

[25*]* .*Charkoudian N.* Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans // Journal of Applied Physiology. American Physiological Society. 2010. Vol. 109 (4). P. 1221-1228.

[26*]* . *Webb R.C.* Smooth muscle contraction and relaxation // Advances in Physiology Education. 2003. Vol. 27 (1 —4). P.201-2066.

[21] .*Marshall W.J., Bangert S.K.* (Eds.) Clinical Biochemistry. Metabolic and clinical aspects. - N.-Y.: Churchill Livingstone, 1995. - 854 p.

[28*]* .*Kaplan L.A., Pesce A.J.* (Eds.) Clinical chemistry. Theory, analysis, and correlation. Third edition. - N.-Y.:Mosby, 1996.- 1211 p.

[29] .*Лазуко С.С.* Механизмы регуляции тонуса сосудов сердца: роль iNOS и калиевых каналов: монография / С.С. Лазуко. -Витебск: ВГМУ, 2019. - 216 с.

[2>0i].Tejero J, Shiva S., Gladwin M.T. Sources of vascular nitric oxide and reactive oxygen species and their regulation // Physiol. Rev. 2019. Vol. 99. P. 311-379.

[31 *]. Bedard K., Krause K.H.* The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology // Physiol. Rev. 2007. Vol. 87. P. 245-313.

[32] .Molier M.N., Rios N.. Trujillo M.,, Radi R. et al. Detection and quantification of nitric oxide-derived oxidants in biological systems // J. Biol. Chem. 2019. Vol. 294 (40). P. 14776—14802.

[33] . *Trevisani M,, Siemens J., Materazzi S., Bautista D.M. et al.* 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1 // Proc. Natl. Acad. Sei. U. S. A. 2007. Vol. 104. P. 13519-13524.

[34*Monteiro H.P., Arai R.J., Travassos L.R.* Protein tyrosine phosphorylation and protein tyrosine nitration in redox signaling// Antioxidants Redox Signal. 2008. Vol. 10. P. 843-889.

[35] .Knock G.A. NADPH oxidase in the vasculature: Expression, regulation and signaling pathways; role in normal cardiovascular physiology and its dysregulation in hypertension // Free Radical Biology and Medicine. 2019. Vol. 145. P. 385-427.

[36*] .Ding Y, Winters A., Ding M., Graham S. et al.* Reactive oxygen species-mediated TRPC6 protein activation in vascular myocytes, a mechanism for vasoconstrictor-regulated vascular tone // J. Biol. Chem. 2011. Vol. 286. P. 31799-31809.

[31].Knock G.A., Snetkov V.A., Shaifta Y., Connolly M. et al. Superoxide constricts rat pulmonary arteries via Rho-kinase-mediated Ca (2+) sensitization // Free Radic. Biol. Med. 2009. Vol. 46. P. 633-642.

[38] . [38]. *Amberg G.C., Earley S., Glapa S.A.* Focal regulation of arterial L-type calcium channels by reactive oxygen species // Circ. Res. 2010. Vol. 107. P. 1002-1010.

[39] . *Jin L., Ying Z, Webb R.C.* Activation of Rho/Rho kinase signaling pathway by reactive oxygen species in rat aorta // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. Vol. 287. P. H1495-H1500.

[40\.*Hernandes M.S., Lassegue B., Helenski L.L., Adams J. et al.* Polimerase delta-interacting protein 2 deficience protects against blood-brain permeability in the ischemic brain // Journal of Neuroinflammation, 2018. Vol. 15 (1). P. 1-16.

[41 *].Navia-Pelaeza J.M., Campos-Motaa G.P., de Souzaa J.C.A., Aguilara E.C. et al.* NOS uncoupling by oxidized LDL: Implications in atherosclerosis // Free Radical and Medicine. 2017. Vol. 113. P. 335-336.

[42*] .Liao Y., Gou L, Chen L., Zhong X. et al.* NADPH oxidase 4 and endothelial nitric oxide synthase contribute to endothelial dysfunction mediated by histone methylations in metabolic memory // Free Radical Biology and Medicine. 2018. Vol. 115. P. 383-394.

[43*] .Lee H.-Y., Zeeshan H.M.A., Kim H.-R., Chae H.-J.* Nox4 regulates the eNOS uncoupling process in aging endothelial cells // Free Radical Biology and Medicine. 2017. Vol. 113. P. 26-35.

[44*] .Солодков А.П., Яцковская Н.М.* Изменения эндотелийзависимой дилатации и al-адренореактивности аорты крыс, вызванные ингибированием индуцируемой NO-синтазы после ограничения двигательной активности // Российский физиологический журнал им. Н.М.Сеченова. 2013. Т.99. № 7. С. 859-868.

[45*] .Яцковская Н.М., Чиркин А.А.* Состояние вазоконстрикции и эндотелийзависимой дилатации при моделировании окислительного стресса введением параквата // Новости медико-биологических наук. 2020. Т. 20. № 1. С. 23-29.

[46] .Camargo L.L., Harvey A.P., Rios F.J., Tsiropoulou S. et al. Vascular NOX (NADPH oxidase) compartmentalization, protein hyperoxidation, and endoplasmic reticulum stress response in hypertension // Hypertension. 2018. Vol. 72. P. 235-246.

[41\Zhang X, Yang J., Yu X, Cheng S. et al. Angiotensin II-induced early and late inflammatory responses through NOXs and MAPK pathways // Inflammation. 2017. Vol. 40. 154-165.

[48] .5ш *K.L., Gao L., Cai H.* Differential Roles of Protein Complexes NOXl-NOXOl and NOX2-p47phox in Mediating Endothelial Redox Responses to Oscillatory and Unidirectional Laminar Shear Stress // J. Biol. Chem. 2016. Vol. 291. P. 8653-8662.

[49] .Masi S., Uliana M., Virdis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation // Vase. Pharmacol. 2019. Vol. 115. P. 13-17.

[50] .*Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., De C.R.* Oxidative stress and vascular stiffness in hypertension: A renewed interest for antioxidant therapies? // Vase. Pharmacol. 2019. Vol. 116. P. 45-50.

[51 *].Montezano A.C., Dulak-Lis M., Tsiropoulou S., Harvey A. et al.* Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies // Can. J. Cardiol. 2015. Vol. 31. P. 631-641.

[52] .Do *Vale G.T., Tirapelli C.R.* Are reactive oxygen species important mediators of vascular dysfunction? // Curr. Hypertens. Rev. 2019, https://doi.org/10.2174/

[53] . 15734021156661904161536З8.

[54*] .Pinheiro L.C., Oliveira-Paula G.H.* Sources and effects of oxidative stress in hypertension // Curr. Hypertens. Rev. 2019, https://doi.org/10.2174/

[55] . 15734021156661905310719 24.

[56*] .ZhangJ., Chen J., Yang J., Xu C.W. et al.* Resveratrol attenuates oxidative stress induced by balloon injury in the rat carotid artery through actions on the ERK1/2 and NF-kappa B pathway // Cell. Physiol. Biochem. 2013. Vol. 31. P.230-241.

[51] .Cabal-Hierro L., Lazo P.S. Signal transduction by tumor necrosis factor receptors // Cell. Signal. 2012. Vol. 24. P. 1297-1305.

[58] . Yamamoto I, Suzuki T, Kobayashi A., Wakabayashi J. et al. Physiological significance of reactive cysteine residues of Keapl in determining Nrß activity // Mol. Cell. Biol. 2008. Vol. 28. P. 2758-2770.
[59] *. Guo Y.. Yu S., Zhang C., Kong A.N. Epigenetic regulation of Keapl -Nrf2 signaling //Free Radical Biology and Medicine. 2015. Vol. 88 (PtB). P. 337-349.*
[60] .Green L.C., de Luzuriaga K. Ruiz, Wagner D.A., Rand W., Istfan N., Young V.R., Tannenbaum S.R. Nitrate biosynthesis in man // Proc. Natl. Acad. Sei. U. S. A. 1981. Vol. 78 (12). P. 7764-7768.
[61] .lgnarro L.J. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties // FASEB J. 1989. Vol. 3. P. 31-36.
[62] .Waldman S.A., Murad F. Biochemical mechanisms underlying vascular smooth muscle relaxation: the guanylate cyclase-cyclic GMP system // J. Cardiovasc Pharmacol. 1988. Vol. 5 (12 Suppl). P. SI 15-SI 18.
[63] .Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor//Nature. 1987. Vol. 327 (6122). P. 524-526.

Поступила в редакцию: 20.04.2020 г.

A.A. CHIRKIN', N.M. JATSKOVSKAYA[2]

BLOOD VESSEL TONUS AND OXIDATIVE STRESS

'Vitebsk State University named after P.M. Masherov
[2] Vitebsk State Medical University

Summary

In connection with the rapid development of knowledge about intercellular and intracellular signaling, the article summarizes modem ideas about the influence of oxidative stress molecules on vascular tone and the development of arterial hypertension. The state of redox systems and the bioavailability of nitric oxide are key factors controlling the effect of oxidative stress on vascular tone.

Key words: Oxidative stress, vascular tone, vasoconstriction, vasodilataion, nitric oxide.