

УДК 61

ВСЕ О ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В РАЗВИТИИ НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

Хамедова Ф.С.*Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, e-mail: gavhar72@inbox.ru*

В последние десятилетия в клиническую нейроэндокринологию прочно внедрился новый термин – дисфункция эндотелия (ДЭ). Она играет существенную роль в генезе многих цереброваскулярных патологий головного мозга. В большинстве исследований данный термин используется как синоним дисбаланса эндотелиального синтеза NO, который является сигнальным фактором, участвующим в опосредовании его функции, и основное его количество, образуемого в организме, продуцируется именно в эндотелии. В этой статье приведен анализ данных по 143 научным источникам последних лет, в которых рассматриваются возможная патогенетическая роль дисфункции эндотелия в развитии неактивной аденомы гипофиза.

Ключевые слова: неактивная аденома гипофиза, дисфункция эндотелия, семейный анамнез, гормон, NO-оксид азот

ALL ABOUT ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF INACTIVE PITUITARY ADENOMAS (REVIEW ARTICLE)

Hamedova F.S.*Bukhara state medical Institute, Bukhara, e-mail: gavhar72@inbox.ru*

Recently the term «endothelial dysfunction» (ED) has obtained a wide circulation in clinical neuroendocrinology. The phenomenon plays a significant role in genesis of many cerebrovascular pathological conditions. In most studies it is used as a synonym for imbalance of synthesis of endothelial nitric oxide (NO), a signaling factor participating in mediation of its function, essential amount of which is being specifically produced in endothelium. The article presents analysis of 143 recent literary sources devoted to possible pathogenetic role of endothelial dysfunction for progression of inactive pituitary adenoma.

Keywords: inactive pituitary adenoma, endothelial dysfunction, family anamnesis, hormones, NO-nitric oxide

В последние десятилетия в клиническую нейроэндокринологию прочно внедрился новый термин – дисфункция эндотелия (ДЭ) [8, 52]. Она играет существенную роль в генезе многих цереброваскулярных патологий головного мозга [7, 37]. В большинстве исследований данный термин используется как синоним дисбаланса эндотелиального синтеза NO, который является сигнальным фактором, участвующим в опосредовании его функции, и основное его количество, образуемого в организме, продуцируется именно в эндотелии [66, 73, 71]. В настоящее время трудно назвать функцию организма, в регуляции которой NO не принимал бы активного участия, поскольку постоянно осуществляется регуляция тонуса сосудов [24, 63, 71], болевой рецепции [30, 41] и системы иммунитета [6, 41]. Основная мишень NO в сосудистой стенке – гемирастворимая гуанилатциклаза, которая активирует аденилатциклазу и увеличивает образование цАМФ в гладкомышечных клетках, что и вызывает вазодилатацию [22, 27]. Установлено, что высокие концентрации NO проявляют прямое цитотоксическое и иммуногенное действие, под его влиянием происходит резкая вазодилатация, усиливается сосудистая проницаемость, формируется отек и последующее развитие воспалительной реакции [6,

21, 23, 41]. В последние годы установлено, что NO, продуцируемый eNOS, также играет большую роль в воспалении, регулируя экспрессию NFkB и COX-2 [30, 41, 66]. NO способен как ингибировать, так и активировать апоптоз [1, 9], усиливать процессы ангиогенеза [32], неоангиогенеза [48], повышать уровень пролиферации и метастазирования опухолевых клеток [92]. Так, в ряду опухолевых клеток головного мозга eNOS вызывает апоптоз [52, 61]. Имеются сведения, которые показывают, что eNOS может подавлять апоптоз и увеличивать выживание клеток с помощью Bcl-2-пути и цГМФ [49, 64]. Установлено, что при связывании p53 дикого типа с eNOS происходит снижение транскрипции промотора eNOS [31, 34, 38, 61], что указывает на его прямое участие в механизмах проапоптотического и противоопухолевого действия. Следовательно, можно полагать, что ингибирование eNOS может выступать одним из средств в механизмах формирования неактивной аденомы гипофиза (НАГ). В последние годы появились сообщения о взаимодействии NO и белков теплового шока (шаперонов-HSP70) [2, 13, 25]. Способность к шаперонингу (облегчать сворачивание, сборку и разборку других белков) заложена в структуре самих белков, которая позволяет им осуществлять циклическое

АТФ/АДФ – зависимое связывание с другими белками. HSP образуют комплексы с белками ядрышка ДНК-репликативным иницирующим комплексом, клатрином, белком р53, фактором транскрипции, белками микротубул [9, 16, 61]. Уникальность HSP состоит в том, что они играют значительную роль в повышении устойчивости генетического аппарата биосинтеза белка к повреждающим воздействиям [13]. Эти белки участвуют в предотвращении апоптической гибели клетки [24, 25]. Смысл накопления HSP в ядре после повреждения клетки заключается в защите генетического материала, в частности, в ограничении деградации прерибосом, восстановлении структуры и функции ядрышек, экранировании нуклеозодоступных участков ДНК. Семейство стресс – белков HSP70, регуляцию которых осуществляет NO ограничивает повреждение клеток, адаптируя организм к гипоксии [20, 25, 26]. Обнаруженная связь между содержанием HSP в формировании толерантности тканей мозга к нейротоксическому действию NO, а также связывания с аномально локализованным цитохромом C, служит проявлением их ярко выраженным цитопротективных свойств, что немало важно у больных с новообразованиями [64]. В недавних исследованиях показано, что гиперэкспрессия NO может быть важным фактором опухолевого роста [38, 55]. В организме человека и животных процессы образования и утилизации NO сбалансированы и находятся под детерминированным генетическим контролем [59, 71]. Вместе с тем внешние факторы, такие как стресс, химические соединения, вариации геомагнитного поля, травмы головного мозга; внутренние факторы заболевания щитовидной железы, печени, почек, мочеполовой системы, нейроэндокринопатии и т.д. способны нарушать равновесие в системе и тогда возможны неблагоприятные для органов и тканей, и в организме в целом последствия в виде роста опухолей, стимуляции пролиферативных и гиперпластических процессов [29, 58]. Есть мнение, что образующиеся окись азота утилизируются системами детоксикации по типу монооксигеназных реакций [3, 33]. Система детоксикации NO закладывается еще в во внутриутробном периоде во время формирования того или иного органа. Если уровень действия внешних факторов в этот период был низким, то в организме матери и плода образуется повышенное количество NO и индуцируется высокая активность генов связанных с системой детоксикации [64, 66]. Поэтому в случае, например, рака молочной железы или опухоли мочевого пузыря риск возникновения опухолей сдвигается в более поздний период, т.е.

имеет место отрицательная зависимость между уровнем действия отрицательных факторов внешней среды в околонатальный период и времени обнаружения опухолей у взрослого человека [65, 71]. Регулятором уровня NO в организме является супероксидный ионрадикал O_2^- [53]. Он же является мощным фактором, инактивирующим NO [3, 11, 21, 22]. Ни NO и O_2^- как свободные высоко реакционные радикалы оказывают выраженное токсическое влияние на мембранные структуры клетки [34, 54]. Супероксидный радикал инактивируется СОД [53, 58], а NO быстро диффундирует в эритроциты, где в реакции с оксигемоглобином превращается в нитрат (NO_3^-) – менее активное токсическое соединение [11, 21]. Однако, при взаимодействии NO и O_2^- друг с другом образуется пероксинитрит ($ONOO^-$), который, как сильный окислитель, обладает высокой степенью цитотоксичности [43, 46]. Период полужизни $ONOO^-$ позволяет ему диффундировать в клетку, оказывая токсическое влияние, а также принимать через плазматическую мембрану посредством кальциевых ионных каналов [46]. Повышение продукции O_2^- и $ONOO^-$ способствует окислению H_2B , что приводит к снижению образованию NO [63, 68]. Кроме того, происходит угнетение фермента диметиларгинин – диметиламиногидролазы (DDAH), в результате чего повышается уровень асимметричного диметиларгинина (АДМА) – ингибитора eNOS [64]. Основным ферментом синтеза O_2^- в сосудистых клетках являются НАДФН-оксидаза и ксантинооксидаза [53, 71], а антиоксидантом выступает СОД [5, 83]. Доказано, что повышение продукции активных форм кислорода приводят к снижению активности eNOS и синтеза эндотелиального NO [67, 71]. В условиях патологии клетки такие факторы, как ангиотензин II [10], эндотелин-1 (ЭТ-1) [64], тромбин, тромбоцитарный фактор роста и фактор некроза опухоли – α (ФНО- α) [62, 71], факторы и рецепторы ангиогенеза стимулируют активность НАДФН-оксидазы. гиперэкспрессию O_2^- [70, 71]. Ряд исследователей рассматривают развитие свободнорадикального процесса и ДЭ, активацию ангиогенеза как системную перестройку функционально-метаболических механизмов и адаптационно-приспособительное проявление организма на действие внешних и внутренних агрессивных факторов среды и, которое, может сопровождаться без структурных нарушений органов и тканей, без манифестантных признаков заболеваний [8, 20, 23]. Показано, что функция эндотелия нарушается раньше, чем появляются клинические и морфологические признаки патологического процесса в органах и тканях [59, 67]. Следовательно,

ДЭ может быть важным триггерным фактором развития НАГ без клинических проявлений заболеваний. В настоящее время ДЭ считается предиктором высокого риска церебральных нарушений [7, 8, 66]. В многочисленных исследованиях показано, что неблагоприятное воздействие практически всех известных факторов риска патологий мозга реализуются через ДЭ [46, 50, 58]. Причем шанс ее развития в головном мозге повышается в зависимости от увеличения общего числа патогенетических факторов риска у пациента и их комбинации [17, 65, 71]. Известно, что в сосудистой стенке имеется липидная прослойка, которая состоит из холестерина, в нервном волокне имеется миелиновый матрикс, который обладает электроизолирующими свойствами [27, 65, 66]. Учитывая хорошую растворимость NO и ONO_2^- в липидной среде и слабую в водной [61, 64, 71], можно предположить, что липидная компонента головного мозга является своеобразным депо для этих молекул. Это должно способствовать гиперэкспрессии NO и ONO_2^- . Вместе с тем позволяет предположить и несколько объяснить возможные механизмы развития опухолевого процесса их как веществ, нарушающих нормальные связи между нервными клетками, ведущих к обособлению и автономизации групп клеток, что в конечном счете, может вести к развитию в них пролиферативных и/или гиперпластических процессов и даже малигнизации.

В последние годы в связи с внедрением ПЦР (полимеразой цепной реакции) – исследований идет активный поиск генетических детерминант семейной предрасположенности к опухолевым образованиям, в том числе к НАГ и его клиническим проявлениям [48, 50, 52]. Широко изучается связь наследственно-генетической предрасположенности НАГ с полиморфизмом большого числа генов – кандидатов, кодирующих белки, вовлеченные в различные механизмы этого заболевания [19, 54, 56]. Одним из генов-кандидатов, роль которого широко обсуждается при развитии различных патологических состояниях, является ген eNOS [48, 49, 71]. Установлено, что ген eNOS локализован в хромосоме 7q 35-36 и кодирует белок, состоящий из 1203 аминокислот [67]. В экзонах и интронах гена eNOS обнаружено несколько полиморфных участков, среди которых наиболее изучены два, а именно мини-сателлитный повтор в интроне 4 (eNOS 4a/4b – полиморфизм) и мутация в положении 298 белковой нуклеотидной последовательности, ведущей к замене остатка глутаминовой кислоты на аспарагиновую (Glu 298 Asp) [32, 41, 66]. Выявлено, что встречаемость аллели 4a прямо ассоциирована с наличием сосудистых на-

рушениях, в то время как у здоровых людей этой мутации практически нет [32]. Установлено, что полиморфизм в интроне 4 представлен двумя аллелями: аллелем b, в котором имеются 5 повторяющихся фрагментов 27 bp, и аллелем a, в котором только 4 повтора. Полиморфизм не является структурным. Имеются сведения, что aa – генотипу соответствует максимальный уровень базального NO, а у людей с bb – генотипом уровень NO приблизительно в 2 раза ниже, гетерозиготы занимают промежуточное строение [32, 36]. Обнаружена достоверно большая частота аллеля a у пациентов с ДЭ, по сравнению со здоровыми [59]. У гомозиготных по аллелю b обнаружено нарушение антикоагулянтной функции эндотелия [10]. Имеются отдельные сведения о связи аллеля Asp с нарушением антикоагулянтной функции эндотелия у женщин [28, 71]. Аллель Asp гена NOS оказался также связанным со сниженной реакцией на экзогенные нитриты [28, 69, 70]. Мутация T⁷⁸⁶ C b 5' конце гена NOS-3 приводит к значительному угнетению промоторной активности гена и соответственно к снижению синтеза эндотелиального NO [65]. Продемонстрирована возможность снижения или повышения базального уровня NO у больных с определенными генетическими дефектами [8, 29]. Клонирована и изучена последовательность гена NOS3 обеспечивающая базальную её секрецию в эндотелиоцитах [47]. При использовании конструкции с делециями в промоторной зоне гена было установлено, что базальная продукция NO модулируется (усиливается) последовательностями, находящимися между – 1033-779 и – 494-166 п.н. Изучения регуляции активности NO через изменения периода полураспада мРНК синтазы – обнаружены два дистальных домена в не транслируемой области гена, делеция которых увеличивает стабильность мРНК в 18 раз [65, 70]. Такого типа делеция продемонстрирована во многих быстро пролиферирующих тканях, что позволяет увеличить продукцию NO в этих тканях в десятки раз [56, 70]. Выявлено, что различия в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции обеспечивает разную степень экспрессии трех типов NO-синтазы в разных тканях. Установлено наличие в гене синтазы nNOS типа альтернативных промоторов, способных соединяться с ткань – специфическими активаторами, а также сайтов альтернативного сплайсинга, обеспечивающих образование структурно и скорее всего функционально различных типов nNOS в мозге [8, 17, 27]. В недавно проведенных исследованиях установлено наличие семейства высокоомологичных генов iNOS, причем в каждой конкретной ткани экспрессируется только один ген из

семейства [66, 71]. Некоторые семейства способны экспрессироваться в ряде тканей, в том числе головного мозга при нормальных физиологических условиях без всякой иммунологической стимуляции, что скорее всего это связано с присутствием в промоторной зоне данных генов iNOS последовательности, гомологичной таковой в промоторе eNOS [18, 65, 71]. Таким образом, при развитии НАГ могут происходить значительные изменения синтеза NO в головном мозге, в том числе и аденогипофизе. Заманчивой представляется гипотеза о том, что имеется универсальный механизм влияния семейно-наследственного и неблагоприятных внешних и внутренних факторов среды на эндотелий, когда конечным звеном любого повреждения является нарушение синтеза NO. Эта гипотеза имеет ряд косвенных доказательств: данные о возможности развития опухолевого процесса в головном мозге, повышения NO и ONO_2^- как факторов промоции пролиферативных и гиперпластических процессов, развитии мутагенных эффектов в нейрональных структурах головного мозга. Однако нельзя исключить возможность вторичного повреждения NOS – системы при НАГ. В настоящее время нет реальных доказательств связи нарушений полиморфизма гена-кандидатов NOS в развитии НАГ. Все это обуславливает актуальность проблемы и необходимость проведения углубленного целенаправленного поиска в данном направлении. Дальнейшие исследования по выявлению связи уровня синтеза NO с клиническими исходами НАГ, с прогнозом наследственно-семейного анализа у пациентов, больных НАГ, а также оценка влияния различных способов терапии на активность NOS внесут ясность в данную проблему, позволит с новых позиций повысить эффективность лечения.

Список литературы

- Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы апоптоза // Арх. пат. – 2001. – Т. 63. – С. 51–60.
- Бувальцев В.И., Байда Т.А., Покидышев Д.А. и др. Состояние эндогенной защитной системы NO HSP70 у генетически гипертензивных и нормотензивных крыс и возможности ее модулирования современными бета-блокаторами // Росс. кардиол. журн. – 2001. – № 6(38). – С. 72–78.
- Ванин А.Ф. Оксид азота – регулятор клеточного метаболизма // Соросовский образоват. журн. – 2001. – № 11. – С. 7–12.
- Волошин П.В., Малахов В.А. Завгородняя А.Н. Ключевые механизмы эндотелиальной дисфункции острых церебральных ишемий в динамике медикаментозной коррекции // Укр. висн. психоневрології. – 2006. – т. 14, Вып.4(49). – С. 5–7.
- Воронько О.Е., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др. Распределение аллелей гена эндотелиальной NO-синтазы и локуса D6S392 рядом с геном Mп-зависимой супероксиддисмутазы у больных сахарным диабетом типа 1 с диабетической нефропатией // Пробл. эндокринол. – 2001. – № 1. – С. 15–18.
- Гитель Е.П., Гусев Д.Е., Пономарь Е.Г. Роль интерлейкинов в патогенезе атеросклероза // Клини. мед. – 2006. – № 6. – С. 10–16.
- Горбачев В.И., Ковалев В.В. Роль оксида азота в патогенезе поражений центральной нервной системы // Ин-сульт. – 2002. – № 7. – С. 9–15.
- Завгородняя А.Н., Малахов В.А. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии // Укр. мед. журн. – 2006. – № 2(52). – С. 32–39.
- Задиченко В.С., Погонченкова И.В., Нестеренко О.И. и др. Состояние эндогенной цитопротективной системы NO-HSP70 у больных хроническим легочным сердцем и возможности ее коррекции квинипралом // Клини. фарм. и тер. – 2007. – № 16(5). – С. 38–42.
- Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудрявцева О.Ю. и др. Полиморфизм генов NO-системы и рецептора ангиотензина П 1-типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2000. – № 11. – С. 28–32.
- Зинчук В.В. Дисфункция эндотелия и кислородсвязывающие свойства гемоглобина // Кардиология. – 2009. – № 7–8. – С. 81–89.
- Зотова И.В., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза // Кардиология. – 2002. – № 4. – С. 58–67.
- Ивашкин И.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока // Изд. Дом «ЭОТАР – МЕД». – М., 2001. – С. 87.
- Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология; клинические аспекты. – СПб.Издательский дом СПбМАПО, 2007. – 211 с.
- Кадашев Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение. – Москва-Тверь: ООО «Трида Х», 2007. – 368 с.
- Кайгородова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. и др. Влияние шаперона HSP27 на апоптоз опухолевых клеток типа ТНР-Т // Бюл.эксп.биол. и мед. – 2012. – Т. 154, № 7. – С. 87–90.
- Коновалов А.Н., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г. Опухоли центральной нервной системы / Болезни нервной системы; Под ред. Н.Н. Яхно. – М.: Медицина, 2005. – Т. 1. – С. 669–683.
- Копнин Б.П. Нестабильность генома и онкогенез // Мол.биол. – 2007. – Т. 41, № 2. – С. 369–380.
- Кроненберг Генри М., Мелмед Шломо, Полонски Кеннет С., Ларсен П. Рид. Эндокринология / Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Рид Элсивер», 2010. – 427 с.
- Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. – 2011. – № 1. – С. 3–19.
- Малышев И.Ю., Монастырская Е.А., Смирин Б.В. Манухина Е.Б. Гипоксия и оксид азота // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 44–48.
- Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестн.РАМН. – 2007. – № 2. – С. 25–33.
- Манухина Е.Б., Машина С.Ю., Власова М.А. и др. Роль свободного и депонированного оксида азота в адаптации к гипоксии сердечно-сосудистой системы // Регион. кровообр. и микроцир. – 2004. – № 3. – С. 4–11.
- Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиол. – 2005. – № 12. – С. 62–72.
- Маслов Л.Н. Триггерный механизм нейропротективного эффекта ишемического preconditionирования // Пат. физиол. и эксп. тер. – 2011. – № 2. – С. 47–57.
- Маслов Л.Н., Халипулин Х.Г., Пей Ж.-М., Жанг И. Роль белков теплового шока в механизме кардиопротекторного эффекта транзиторной гипертермии и отсроченного preconditionирования // Пат.физиол. и эксп.тер. – 2011. – № 4. – С. 64–73.
- Машина С.Ю., Александрин В.В., Горячева А.В. и др. Адаптация к гипоксии предупреждает нарушение мозгового кровообращения при нейродегенеративном повреждении: роль оксида азота // Бюл.экспер.биол. – 2006. – Вып. 142, № 8. – С. 132–135.
- Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Кудряшова О.Ю. и др. Изучение ассоциации эндотелиальной дисфункции и полиморфных маркеров гена NO-синтазы у больных ишемической болезнью сердца. Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования // Труды респ. научно-практ. конф. – Витебск, 2002. – С. 145–148.
- Надь Ю.Г. Особенности течения и клинических проявлений опухолей и инцидентом гипофиза, сопровождающихся гипо- или гиперпролактинемией // Вопр. онколог. – 2008. – № 6. – С. 734–738.
- Насонова В.А. Значение циклооксигеназа-2 в развитии боли // Тер.арх. – 2001. – № 5. – С. 56–57.