

Міністерство освіти і науки України

Національна академія наук України

Мала академія наук України

Національний університет «Полтавська політехніка імені Юрія Кондратюка»

Секція
«Академічна й університетська наука»

Збірник наукових праць
за матеріалами

Всеукраїнської науково-практичної конференції
«Сучасні рецепції світоглядно-ціннісних
орієнтирів Григорія Сковороди»

02 грудня 2022 року

Том 2

Полтава 2022

*Соловійов В.В., Іванченко А.В.**Національний університет**«Полтавська політехніка імені Юрія Кондратюка»**k23@nipp.edu.ua**Омельчук А.О.**Інститут загальної та неорганічної**хімії ім. В.І.Вернадського НАН України**omelchuk@ionc.kiev.ua*

ПЕРСПЕКТИВИ ВПЛИВУ ФІЗИКО-ХІМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ОКСИДУ АЗОТУ НА РЕГУЛЯЦІЮ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ ЛЮДИНИ

Висока реакційна здатність вільних радикалів (наприклад, *ОН, O₂⁻, ¹O₂, NO та інших) призводить у фізіологічних умовах до прискорення процесів окиснення, викликаючи багаточисельні патологічні стани, у тому числі і викликанні екологічними забрудненнями. Разом з тим одним з найбільших досягнень біохімічної науки кінця ХХ століття стало відкриття нової ролі ендogenous оксиду азоту - NO як ефективного регулятора систем кровообігу в організмі людини на всіх його рівнях.

Істинна роль монооксиду азоту в фізіології людини стала зрозумілою тільки в останні десятиліття. В 1998 році за відкриття ролі механізму дії монооксиду азоту в регуляції серцево-судинної системи група американських вчених отримала Нобелівську премію в галузі медицини. Неочікуваним було відкриття того факту, що утворений у клітині газ є головним міжклітинним месенджером в серцево-судинній системі і, легко проникаючи через всі тканинні бар'єри і кліткові мембрани, здатний контролювати і регулювати найважливіші функції інших клітин.

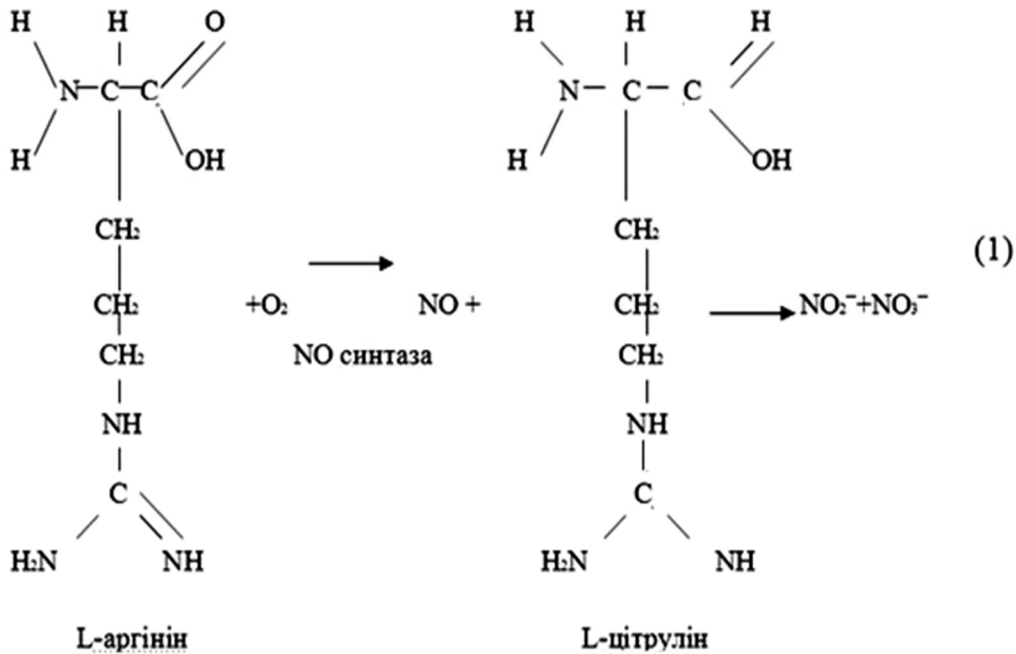
Було встановлено, що NO виробляється безперервно ендотеліальними клітинами судин в процесі окиснення амінокислоти L-аргініну молекулярним киснем під дією ферменту, названого NO-синтазою (NOS) (Moncada і співавт., 1989; Nathan, 1992 [1,2]). Пізніше було виявлено три різних ізоформи NO-синтаз, присутніх в багатьох клітинах організму: ендотелії, нейронах, міоцитах судин, скелетних м'язів, міокарді, тромбоцитах, фібробластах, імунних клітинах. Дифундуючи з ендотеліальних клітин в клітини гладкої мускулатури судин, NO активує в них фермент – гуанілатциклазу, який в свою чергу каталізує перетворення ГТФ (гуанозинтрифосфата) в цГМФ (циклічний гуанозинмонофосфат), який є важливим внутрішньоклітинним регулятором. Підвищення концентрації цГМФ в гладко-м'язових клітинах викликає розслаблення гладких м'язів, розширення судин і покращення кровопостачання органів.

Відкриття механізму дії монооксиду азоту має більш прикладне значення, перш за все, для створення нових серцевих ліків, які базуються на нових уявленнях про функціонування серцево-судинної системи. Це відкриття дозволяє пояснити дію нітрогліцерину, який є донором оксиду азоту. Від NO впливає описаний вище ланцюг реакцій, який розширює судини і знімає спазми. Як тільки концентрація цГМФ падає (під дією ферменту-фосфодієстерази), судини знову скорочуються.

Цікаво відмітити, що пошуки препаратів, підтримуючих підвищену концентрацію цГМФ в клітинах гладкої мускулатури для стимуляції системи кровообігу, привели до створення добре відомого препарату – «віагри», так як дякуючи розширенню судин статевого члена, якраз і відбувається ерекція.

Відкриття механізму дії NO на серцево-судинну систему стимулювало багаточисленні дослідження, зв'язані з вивченням ролі NO в організмі людини. В клітинах ендотелію кровеносних судин оксид азоту NO виробляється безперервно в ході ферментативної реакції амінокислоти L-аргініну з молекулярним киснем. Реакція проходить під дією спеціального, названого NO-синтазою, наявності ко-фактора реакції NADPH-нікотинамідаденін динуклеотидфосфату – і деяких інших. Якщо L-аргінін, кисень і ко-фактори доступні в

достатній кількості, активація NO-синтази приводить до збільшення концентрації оксиду азоту за схемою (1):



Амінокислота L-аргінін через систему кровообігу доставляється в кожну клітину тіла. Частина L-аргініну бере участь в синтезі NO і є важливим фактором, визначаючим активність NO-синтази. Далі NO дифундує в клітини гладкої мускулатури кровоносних судин, оточуючих ендотелій, і активує ланцюг біологічних реакцій, викликаючих розслаблення мускулатури судин і збільшення кровотоку. Регуляція активності NO-синтази відбувається у тому числі і з допомогою зворотного зв'язку по кінцевому продукту. Оксид азоту здатен взаємодіяти з NO-синтазою, зменшуючи її активність. Це один із шляхів, яким досягається жорстка регуляція синтезу NO, що попереджає його згубну дію на тканини.

Вищесказане неоднозначно вказує, що уявлення щодо негативної ролі NO у якості вільного радикала суперечить відомим встановленим фактам позитивної дії NO-сполук на його основі і стимулює проведення досліджень на іншому (мікроскопічному) рівні із застосуванням нових підходів (зокрема фізико-хімічних) з позицій електронної будови безпосередньо молекули NO при взаємодії із іншими молекулами (білками, ферментами та іншими) і, найголовніше, встановлення механізму такої взаємодії із застосуванням квантової теорії молекул.

Причину цього протиріччя слід шукати в особливостях електронної будови молекули NO, яка за рахунок неспареного електрона володіє парамагнітними властивостями і може їх змінювати, або можуть відбуватися втрати одного електрона внаслідок red-oxi реакцій такого типу:



які обов'язково будуть відбуватися із різними молекулами (білками, ферментами, гормонами та іншими) організму людини на мікроскопічному рівні.

Проведені нами квантово-механічні розрахунки (табл.1) показали:

1. Реакція приєднання електрона до NO відбувається із подоланням відповідної енергії активації за час τ приблизно 0,1 нс. Слід відмітити, що цей процес супроводжується збільшенням ентальпії системи та збільшенням величини ентропії ΔS .

2. Процес втрати електрону більш вірогідний, так як для цього навіть не потрібне подолання активаційного бар'єру. Характерною особливістю є майже миттєве його здійснення і дуже різке зменшення ентропії.

3. Урахування сольватаційних властивостей навколишнього середовища (фізіологічний розчин з температурою $t=25^\circ\text{C}$, діелектричною проникністю $\epsilon=80$) не призводить до

суттєвих змін процесу втрати електрона молекулою NO; разом з тим суттєво змінює ентропію кінцевого стану. Характер поведінки ентропії кінцевого стану призводить до її зменшення для реакції $NO+e$.

Таблиця №1

Розрахункові характеристики red-oxi реакцій

NO+e			NO-e		
Без урахування сольватації			Урахування сольватації (t=25°C, ε=80)	Без урахування сольватації	Урахування сольватації
ΔEакт (а.о)	0,068		0,63	Безбар'єрний перехід -0,589	Безбар'єрний перехід -0,576
τ (нс)	Поч. стан	0,356	0,383	→0	→0
	Кінц. стан	→0	1,209	→0	→0
ΔH(а.о)	+0,068		-0,063	-610	-442
ΔS(а.о/к)	>0		<0	<<0	<<0

Таким чином отриманий результат моделювання переводу молекули NO з парамагнетичного стану в діамагнітний (квазідіамагнітний) надає позитивну перспективу вивчення процесів взаємодії різних сполук із вмістом N-O методами квантової механіки молекул в поєднанні з отриманими експериментальними результатами медичних досліджень. Встановлення причин зміни магнітного стану молекул NO на нашу думку, може сприяти як обґрунтуванню так і встановленню механізму регуляції системи кровообігу в організмі людини та подальшому лікуванню різних патологічних станів.

Література:

1. Moncada S., Palmer, Higgs, E.A. (1992) *Pharmacol. Rev.*, 43, 109-142.
2. Nathan C., Xie.Q. *Nitric oxide synthases: roles, tolls and controls //Cell.1994.Vol.79. P.915-918.*