

ЗНАЧЕННЯ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ФУНКЦІОНУВАННІ ШЛУНКА В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЇ

У статті проаналізовано літературні дані про роль оксиду азоту (NO) і його метаболітів у регуляції функціональної активності шлунка, сучасну інформацію стосовно структури системи оксиду азоту, його утворення та метаболізму, значення у системі травлення, літературні дані щодо метаболізму NO у травній системі, зокрема в шлунку. Показано роль нітрергічної системи у секреторній активності шлунка та його моториці. Окремо проаналізовано дані сучасних досліджень стосовно ролі оксиду азоту та його метаболітів у розвитку патології шлунка та можливості медикаментозної корекції виявлених порушень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: оксид азоту, нітрергічна система, NO-синтази, моторна і секреторна активність шлунка, виразкова хвороба шлунка.

Переломним моментом у медицині та біології стало відкриття оксиду азоту (NO) як регулятора життєвих функцій від молекулярного і клітинного до системного рівнів, що дозволило по-новому трактувати механізми фізіологічних та патологічних процесів в організмі [23, 24, 44]. Це стало початком розвитку нового, значною мірою революційного, напрямку в регуляції клітинних функцій і комунікацій.

Феєричне захоплення оксидом азоту як молекулою, що позитивно впливає на перебіг усіх фізіологічних процесів, а його нестача є причиною більшості патологічних станів, в останні роки змінюється на розуміння подвійної ролі NO в організмі [7]. З одного боку, він дійсно має позитивний регуляторний вплив на більшість фізіологічних процесів, з іншого – є фактором агресії при багатьох патологічних станах [7, 64]. Аксіомою на сьогодні є те, що надмірна чи недостатня кількість оксиду азоту лежить в основі патогенезу більшості захворювань [3]. Кількість публікацій з фізіології, фармакології, біохімії та патофізіології NO збільшується з надзвичайною швидкістю і перевершує вже рубіж у 100 тисяч [66]. Однак концептуальних проблемних робіт, які могли б пояснити неоднозначну роль оксиду азоту у функціонуванні шлунка в нормі та при патології, на нашу думку, недостатньо.

© О. М. Олещук, А. В. Черноמידз, 2016.

Історія дослідження. Термін “оксид азоту”, або “азотисте повітря”, вперше запропонував у 1772 році науковець J. Priestley. Ця сполука була відома як токсичний газ і забруднювач повітря до 80-х років [65]. Початок вивчення біологічної ролі NO припадає на 1980 рік, коли Robert Furchgott відкрив так званий ендотеліальний фактор релаксації судин (ЕФР). Цей короткоживучий фактор виділявся з ендотелію ізольованих кровоносних судин у відповідь на введення в середовище біологічно активних речовин, викликаючи розслаблення гладкої мускулатури судин. У 1986 році Ignarro і Furchgott, з огляду на результати порівняльного аналізу здатності ендотеліального фактора релаксації судин і NO розслабляти судини, а також факторів, що впливають на цю здатність, першими припустили, що активним інгредієнтом ендотеліального фактора релаксації судин слугує оксид азоту [15]. В 1992 році нарешті T. Malinski довів дане припущення шляхом безпосереднього визначення NO в культурі ендотеліальних клітин [58].

Величезний інтерес до біології оксиду азоту дозволив редакції журналу “Science” у 1992 році проголосити його молекулою року. Нобелівську премію з фізіології і медицини в 1998 році було присуджено трьом американським дослідникам: Ferid Murad (Техаський університет у Х’юстоні), Robert Furchgott (Університет штату Нью-Йорк)

і Louis Ignarro (Каліфорнійський університет у Лос-Анджелесі) за встановлення функціональної ролі оксиду азоту в роботі серцево-судинної системи [15, 59, 71].

Заслужують на увагу ще кілька ключових моментів у вивченні ролі оксиду азоту в організмі. Так, у 1981 році Steven Tannenbaum зі співробітниками (США) встановив, що нітрити та нітрати синтезуються в організмі тварин і людини з ендогенних джерел і цей процес різко посилюється при запаленні. В результаті окиснення відновлених форм азоту як проміжний продукт може утворюватись оксид азоту [15]. Потім, у 1987 році, дві групи американських дослідників (John Hibbs і Michael Marletta зі співробітниками) незалежно одна від одної виявили, що активовані макрофаги продукують оксид азоту, причому ефективність його утворення відповідала цитотоксичній і цитостатичній дії цих клітин. Було з'ясовано, що NO повністю імітує дію активованих макрофагів на клітини-мішені. У 1988 році John Garthwaite встановив, що оксид азоту бере участь у передачі нервового імпульсу та є активним нейротрансмітером [15].

Цікаво, що ще в 1965–1968 роках В. Comptoner, J. C. Woolum і M. L. Brennan із США та А. Ф. Ванін з Росії вперше показали, що в мікроорганізмах і тканинах тварин утворюються парамагнітні нітрозильні комплекси негемового та гемового заліза, що включають оксид азоту [15, 79]. Таким чином, уже в 60-х роках було закладено основи вивчення ролі NO в організмі.

Властивості оксиду азоту. Власне терміном “оксид азоту” (або “окис азоту”) позначається відновлена форма монооксиду азоту (NO) з періодом напіврозпаду від 2 до 30 с [15]. NO – розчинний у воді й жирах безбарвний газ з унікальними фізіологічними властивостями. У хімічному значенні NO являє собою маленьку ліпофільну молекулу, яка має непарний електрон, що перетворює її у високореактивний радикал [11, 15, 56]. Оксид азоту вільно проникає через біологічні мембрани та легко вступає в реакції з іншими сполуками [44].

В нормі у здорової людини кількість NO, що утворюється в цілому організмі, становить у середньому 1 ммоль/добу [15, 17]. Однак сумарна швидкість синтезу NO в цілому організмі не завжди відображає швидкість синтезу NO в кожному окремо взятому анатомічному локусі. Зважаючи на малий радіус дії NO (не більше 0,5 мм), мають значення локалізація біосинтезу NO і транспорт двохатомного комплексу NO в складі інших молекул [9, 66].

Ферментативний синтез оксиду азоту. Оксид азоту синтезується в організмі, головним чином, з участю ферменту синтази оксиду азоту

(NOS) за наявності NADPH, FAD, FMN, тетрагід-рбіоптерину, кальмодуліну, кисню та іонів Ca^{2+} [7]. Розрізняють три типи (ізоформи) ферменту, які зазвичай позначають як тип 1 – нейрональна (nNOS), тип 2 – макрофагальна (iNOS, або mNOS) і тип 3 – ендотеліальна (eNOS). Ген першої з них розташований у 7-й, другої – в 12-й і третьої – в 17-й хромосомах [5, 24, 65].

Нейрональна та ендотеліальна ізоформи належать до конститутивних, оскільки вони експресуються в клітині постійно, тоді як макрофагальна є індукцибельною і для її активації потрібні декілька годин та дія таких факторів, як ендотоксини, цитокіни, бактеріальні ліпополісахариди тощо [5]. Конститутивні nNOS та eNOS є Ca^{2+} -залежними ферментами і навіть при активації продукують невелику кількість NO в межах декількох мкмоль/л, активація ж iNOS не залежить від концентрації іонів кальцію і спричиняє підвищення рівня NO у сотні разів [62, 65, 67].

Хоча eNOS є мембранозв'язаним білком, а nNOS – цитозольним, механізм їх дії схожий і полягає в тому, що Ca^{2+} під впливом певних стимулів (ацетилхолін, гістамін, 5-оксиптриптамін, глутамат та ін.) входить у клітину, де зв'язується в єдиний комплекс із кальмодуліном в цитоплазмі. Комплекс Ca-кальмодулін виступає як кофактор і активує NOS. Утворений при цьому NO активує клітинний фермент гуанілатциклазу, що призводить до утворення циклічного гуанозинмонофосфату, який і опосередковує всі ефекти NO [44].

Стосовно особливостей локалізації, то nNOS у великій кількості присутня в нейронах, ендотеліальних клітинах, тромбоцитах, *macula densa*, в незначній кількості – у товстій висхідній частині петлі Генле й інших тубулярних сегментах і, можливо, в низхідній *vasa recta*, а також у мозковому шарі надниркових залоз, скелетних м'язях, нервових сплетеннях шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та ін. [15]. eNOS локалізується в ендотелії, тромбоцитах, гломерулах, мезангіальних клітинах нирок тощо [55]. У шлунку конститутивні ізоформи NOS локалізовані: нейрональна – на поверхні клітин слизової оболонки шлунка, ендотеліальна – у клітинах капілярів у нижньому шарі шлункових залоз і в підслизовій оболонці [15, 51, 71]. Конститутивні ізоформи NOS синтезують NO в невеликій кількості під дією факторів, які впливають або через рецептори, або незалежно від рецепторів. До рецепторозалежних факторів належать ацетилхолін, брадикинін, норадреналін, ангіотензин, а також фактори, які вивільняються з тромбоцитів, тобто АТФ, тромбін і серотонін. Факторами, що не залежать від рецепторів, є концентрація кисню в клітині й напруга зсуву [15, 66].

Індуцибельна ізоформа NOS з'являється в клітинах зазвичай після індукції бактеріальними ліпополісахаридами, деякими ендотоксинами і цитокинами, такими, як інтерлейкін-1, інтерлейкін-2, γ -інтерферон, фактор некрозу пухлини та ін., а також ультрафіолетом, озоном, ніотиновою кислотою, гормонами, які впливають на синтез цАМФ (адреналін, глюкагон) [4, 63, 66].

Цікаво, що висунуто в останнє десятиріччя гіпотезу, що cNOS "корисні", а iNOS "шкідливі", було поставлено під сумнів. Так, ряд даних свідчить про те, що підвищення активності cNOS може бути відповідальним за деструктивні зміни в організмі й, навпаки, NO, виділений iNOS, може мати захисний ефект при деяких патологічних порушеннях. У багатьох дослідженнях виявлено участь iNOS у фізіологічному синтезі NO, показано також участь eNOS і nNOS в надлишковому синтезі NO при інфекційних, алергічних і аутоімунних захворюваннях. Так, зокрема, активність eNOS у гіпоталамусі підвищується при інфекційній антигенемії [15, 41].

Активация iNOS – складова частина багатьох захисно-адаптаційних реакцій. Існує припущення щодо базальної NO-синтетичної активності iNOS та її ролі в регуляції судинного тонуусу. NO, володіючи антимікробними властивостями, захищає внутрішнє середовище організму від проникнення в нього мікроорганізмів через шкіру, кон'юнктиву очей, слизові оболонки порожнини рота, дихальних шляхів, ШКТ та ін. [15]. Клітини цих органів і тканин здійснюють NOS-залежний синтез NO, який важко розділити на фізіологічний і надмірний, тому що на межі між навколишнім і внутрішнім середовищем організму накопичуються мікроорганізми, антигени, токсини і т. д. [15, 62].

Як вже було сказано, для нормальної роботи синтаз оксиду азоту потрібно більш ніж 6 кофакторів [44]. При нестачі хоча б одного з них утворення оксиду азоту порушується і NO-синтази синтезують або ж вільні радикали, або інші нітросполуки. За умов нестачі кофактора тетрагідробіоптерину NOS здатна продукувати O_2^- або H_2O_2 [15, 39]. Запропоновано модель, згідно з якою при концентрації тетрагідробіоптерину, набагато нижчій 10^{-9} М, продукується O_2^- , при концентрації від 10^{-9} до 10^{-6} М – пероксинітрит, а вище 10^{-6} М – оксид азоту [15]. При нестачі L-аргініну NOS також утворює H_2O_2 , тобто проявляється її NADPH-оксидазна активність. Є дані, що NOS постійно продукує H_2O_2 , навіть при оптимальній кількості кофакторів і субстрату. Існують роботи, в яких показано пряме утворення в NOS-реакції нітрит-аніона NO_2^- [2], нітрат-аніона NO_3^- [15] або пероксинітриту ONOO [16, 66]. Утворений в синтазній реакції NO може бути

окиснений до NO_3^- оксигемоглобіном або оксигемоглобіном тканин [15].

Є дослідження, де продемонстровано, що утворення клітинами NO не спостерігається, якщо активність супероксиддисмутази низька [4, 15]. Можливо, це явище пов'язане із захистом клітини від надмірного продукування токсичного пероксинітриту, який утворюється в реакції між супероксиданіоном і NO. Крім того, посилення синтезу NO може також посилювати продукування H_2O_2 через пригнічення каталазної активності. Таким чином, механізми утворення і зниження біосинтезу NO та H_2O_2 можуть бути узгоджені, що запобігає гіперпродуванню цих метаболітів у тканинах [4, 15, 66, 67].

Синтез та біологічна активність NO стимулюються деякими агоністами, включаючи L-аргінін, ацетилхолін, брадикінін та ін. Утворення оксиду азоту по NO-синтазному шляху прямо залежить від кількості субстрату – аргініну. Вміст L-аргініну в клітинах, що синтезують NO, збільшують γ -інтерферон та інтерлейкін- 1β , які прискорюють надходження L-аргініну всередину клітин і підвищують активність аргінінсукцинатліази, що каталізує ресинтез L-аргініну з L-цитруліну. Інтерлейкіни-4, -10 підвищують активність аргінази і тим самим знижують вміст L-аргініну в клітинах, які синтезують NO [15, 44, 65].

До механізмів, що знижують рівень NO, належать також процеси інгібування активності NO-синтази продуктами реакції [45, 60, 62], нітрозильовання мембранних і цитозольних тіолових груп, зв'язування NO із залізо-сірчаними центрами та гемом. Збільшення рівня cGMP у клітині під дією NO призводить до припинення передачі сигналу по Ca^{2+} -фосфатидилінозитидному шляху. Зниження синтезу NO досягається також фосфорилуванням NOS протеїнкіназою C [47, 62].

З одного боку, тканинна гіпоксія уповільнює NOS-залежний синтез NO з L-аргініну і O_2 , враховуючи те, що O_2 – одна з реагуючих речовин у реакції NOS-залежного синтезу NO. З іншого боку, є відомості про підвищення ферментної активності NOS під впливом гіпоксії. Надлишок O_2 (наприклад при гіпербаричній оксигенації) зменшує вміст NO у внутрішньому середовищі організму за рахунок окиснення NO до нітритів і нітратів [41, 45, 62].

Неферментативні шляхи утворення оксиду азоту. Варто зазначити, що оксид азоту може утворюватися і неферментативним шляхом, наприклад за рахунок відновлення нітритів та нітратів у крові з участю оксигемоглобіну. Можливим також за умов гіпоксії є незалежне від NOS утворення NO за рахунок реакції між аргініном і перекисом водню [62].

У перетворенні органічних нітратів, нітрозосполук і гідроксиламіну в NO беруть участь глутатіон-8-трансферази, цитохроми P-450 і мітохондріальна альдегіддегідрогеназа [15]. Найбільшими джерелами утворення NO є, все ж, нітрит-редуктазні реакції, зокрема у бактеріальної мікрофлори порожнини рота або шлунково-кишкового тракту. За присутності іонів міді або заліза відбуваються генерація NO з нітрозотіолів і окиснення тіолових груп [15, 62, 66].

У 1994 році дві незалежні дослідницькі групи показали, що NO та інші реактивні оксиди азоту утворюються також неферментативним шляхом у шлунку людини за рахунок приєднання іонів водню до проковтнутих зі слиною нітратів [28, 33]. Є декілька NOS-незалежних механізмів формування NO. Наприклад, ксантиноксидоредуктаза є ферментом, який за умов гіпоксії може виробляти NO шляхом відновлення нітрату і нітриту. Оксид азоту може бути також сформований з харчових нітратів, які в ротовій порожнині за допомогою бактеріальної редуктази перетворюються в нітрит [22]. Анаеробні бактерії здатні утворювати оксид азоту в товстій кишці з використанням нітриту і нітрату як субстратів. Передбачається, що ця реакція здійснюється в молібденовому центрі ферменту, потребує NADH як донора електронів і відіграє вазодилаторну роль при гіпоксії, коли NO-синтаза не функціонує, а концентрація NADH у тканинах підвищена [15, 31, 62, 66, 71].

Таким чином, на сьогодні є досить велика кількість відомостей про джерела, шляхи надходження та перетворення оксиду азоту в біологічних системах. Однак не всі механізми циклу оксиду азоту повністю вивчено й осмислено, що вимагає проведення подальших досліджень у цій сфері.

Функції оксиду азоту в організмі. Молекула оксиду азоту бере участь у більшості фізіологічних і патофізіологічних реакцій. Відома роль NO в процесах апоптозу, ангіогенезу, перистальтики, загоєння поверхневих ран, скорочення поперечносмугастих м'язів, вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулула, метаболізму глюкози, активації опасистих клітин, регуляції функції серця, судинної релаксації та ін. [21, 35, 44, 62, 65].

Провідною роллю оксиду азоту, яка опосередковує різні його фізіологічні функції, є здатність індукувати вазодилатацію [21, 38, 65]. Окрім того, NO залучений до функціонування імунної, нервової, згортальної, травної та видільної систем, розвитку запалення і регуляції кровотоку [21].

Відомо, що NO виступає як посередник у запальному процесі, за допомогою якого поси-

люється ефект циклооксигенази, що в кінцевому підсумку призводить до збільшення утворення прозапальних ейкозаноїдів [25]. Важливою є роль NO як нейротрансмітера головного мозку та периферичної нервової системи [15]. Оксид азоту утворюється численними клітинами, які залучені в імунну відповідь. Зокрема, цитокінактивовані макрофаги здатні виробляти значну кількість NO, що проявляє цитотоксичні властивості стосовно пухлин і бактерій [25].

NO проявляє потужну протизапальну та антитромбогенну дію: гальмує транскрипцію протизапального ядерного фактора, блокує стимульовану цитокінами експресію адгезивних молекул ендотелію (VCAM-1, E-селектин, MCP) і хемотаксичних пептидів моноцитів [15], зменшує прилипання, інфільтрацію, агрегацію нейтрофілів і моноцитів, перетворення останніх у макрофаги [25, 65], гальмує агрегацію та адгезію тромбоцитів, експресію фактора активації тромбоцитів [62, 65], формування тромбу. Виявлено, що оксид азоту бере участь в регуляції водно-солевого обміну [15] та формуванні харчової мотивації [59].

Цитотоксичні властивості NO можуть проявлятися при його взаємодії із супероксидним радикалом, внаслідок чого формуються такі високоактивні окисники, як пероксинітрит ($ONOO^-$) та гідроксильний радикал [4, 66, 67].

Можливість іонізації NO з утворенням катіона нітрозонію (NO^+) вказує на його властивості як відновника. Спектр речовин, щодо яких NO проявляє відновні властивості, незначний. До них належать молекулярний кисень (O_2), озон (O_3), супероксиданіон, молекулярний фтор. Можливість іонізації NO свідчить про його властивості як окиснювача. Стосовно більшості біоорганічних сполук NO зазвичай поводить себе як окиснювач [15, 21].

Роль оксиду азоту в роботі шлунково-кишкового тракту. NO відіграє винятково важливу роль у підтриманні нормального функціонування травної системи. Встановлено, що оксид азоту впливає на секрецію слизу [36], соляної кислоти та бікарбонатів [20, 49, 56] клітинами слизової оболонки шлунка, інсуліну – підшлунковою залозою [54, 56], бере участь у регуляції моторики стравоходу, шлунка та кишечника, регулює тонус сфінктерів ШКТ, забезпечує належне кровопостачання органів травної системи [72], а також є важливим медіатором у різних патологічних і запальних процесах [12].

Оксид азоту є головним інгібіторним медіатором, що забезпечує розслаблення гладенької мускулатури стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишок, жовчного міхура, сфінктера Одді, а також бере участь у дуоденальній секреції бі-

карбонатів. Крім цього, в регуляції харчової та питної мотивації, поряд із традиційними медіаторами норадреналіном, серотоніном і ацетилхоліном, бере участь і система оксиду азоту [51, 71, 72].

Метаболізм оксиду азоту в травній системі. Оксид азоту утворюється в шлунково-кишковому тракту або за допомогою ферментативного і неферментативного шляхів, або за рахунок бактеріальних механізмів утворення. Відповідальними за ферментативне утворення NO в ШКТ є всі ізоформи NOS. В останні роки з'явилися повідомлення про наявність окремого виду конститутивних синтаз оксиду азоту в нервових сплетеннях та гладких м'язах кишечника [51].

Шлунок людини можна розглядати як "біореактор", в якому NO і ряд інших біоактивних оксидів азоту утворюються з попередників, що надходять з їжею і слиною [70]. Соляна кислота, що секретується парієтальними клітинами слизової оболонки шлунка, є ключовим каталізатором для багатьох реакцій з участю оксиду азоту та його похідних. Ключовою ланкою при цьому є протонування нітритів у просвіті шлунка і формування азотної кислоти (HNO_2). Дана кислота сама власне є нітрозуючим агентом, але також може спонтанно розпадатися з утворенням NO та інших оксидів азоту [51].

У шлунку внаслідок перетворення нітратів та нітритів утворюються:

1. Продукти нітрузування.
2. Етиловий нітрит.
3. S-нітрозотіоли (SNO) [43, 51].

SNO можуть сприяти передачі біологічних ефектів NO, діючи прямо як донатори NO, або за рахунок транснайтрозуючих реакцій з утворенням нових SNO. Цікавою, але недоведеною, є можливість транспортування SNO зі шлунково-кишкового тракту. Якщо допустити, що SNO не руйнуються при проходженні через печінку, такий потужний вазодилататор може робити значний внесок у недавно виявлену системну біоактивність нітратів і нітритів їжі, включаючи вазодилатативний ефект і зниження артеріального тиску [10, 51].

У разі самовільного розпаду HNO_2 , що відбувається в шлунку, крім NO, утворюється радикал діоксиду азоту (NO_2^*). За базальних умов NO і NO_2 утворюються в еквімолярній кількості, однак ця рівновага може зміщуватися залежно від окисно-відновних властивостей середовища. При наявності відновників, таких, як вітамін C, утворюється тільки NO [70].

Відновлення нітритів до NO в шлунку – це кислотозалежний процес, який може бути пригнічений інгібіторами протонної помпи, що підвищують рН шлунка [33]. Кількість NO в шлунку

дуже велика і на кілька порядків більша від рівня, необхідного для вазодилатації. Чи має утворення NO в порожнині шлунка якесь біологічне значення, поки що незрозуміло, але ряд досліджень показав, що високий рівень NO в шлунку може сприяти збереженню цілісності слизової оболонки шлунка. Зокрема, NO і пов'язані з ним сполуки за рахунок значної антимикробної дії можуть бути першою лінією захисту організму. Цікаво, що *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* й інші ентеропатогени *in vitro* стійкі до дії тільки однієї соляної кислоти. Але ці ж збудники можуть загинути при впливі на них суміші нітритів і кислоти. Аналогічні процеси відбуваються й *in vivo* при змішуванні нітритів слини і кислоти шлункового соку [33, 51].

Кількість NO та інших реактивних оксидів азоту, що утворюються в шлунку, залежить не тільки від рН, кількості нітритів, а й від наявності вітаміну C, тіоціанату, поліфенолів, доступності білків, тіолів, а також тиску кисню. Великий інтерес становлять поліфеноли, оскільки вони входять до складу нормальної дієти. Зокрема, B. Gago і співавт. показали, що поліфеноли червоного вина значно збільшують внутрішньошлункове продукування NO у людей як *in vitro*, так і *in vivo* [42]. Ще одним можливим непрямим ефектом продукування NO в шлунку є те, що формування NO відображає відхід від утворення нітрозуючих сполук. Таким чином, ці фактори можуть зменшувати формування нітрозамінів з нітратів [51].

Роль оксиду азоту в регуляції моторики шлунка. Відкриття NO принципово змінило уявлення про механізми передачі інформації в нервовій системі [76]. Класична картина, коли передача інформації між нейронами здійснюється в строго визначених місцях (синапсах) і тільки в одному напрямку, змінилася на концепцію дифузійної передачі сигналу. Дійсно, NO може поширюватися від місця його утворення в усі сторони, в тому числі й ретроградно, легко проходячи через ліпідну і водну фази, взаємодіючи з нервовими, гліальними і судинними клітинами [40, 53].

Роль оксиду азоту в регуляції періодичної моторної активності шлунка пов'язана як із прямою дією на гладеньком'язові клітини, так і з присутністю NOS у нейронах, які іннервують шлунково-кишковий тракт [23]. Стимуляція нейронів супроводжується підвищенням синтезу оксиду азоту, який, проникаючи в м'язові шари, активує синтез циклічного гуанозинмонофосфату, що загалом призводить до релаксації клітин-міоцитів [23, 76]. Важливо підкреслити, що через NO як вторинний посередник забезпечуються вазодилаторні ефекти блукаючого

нерва. Нейрони, що містять NOS, виявлено також в адвентиції судин шлунково-кишкового тракту. Це може вказувати на те, що NO є нейротрансмітером також у периферичних нервах, що іннервують ШКТ [23, 40].

Питання про роль NO в механізмах релаксації шлунка викликає особливе зацікавлення і поки що до кінця не з'ясоване. Термін "рецептивна релаксація", введений на початку минулого століття, означає розслаблення шлунка в момент проходження їжі по стравоходу. Термін "адаптивна релаксація", або "акомодація", передбачає розслаблення шлунка в момент потрапляння у нього їжі. Відомо, що обидві реакції рефлекторні та опосередковані блукаючим нервом, проте не належать ані до холінергічних, ані до адренергічних [23, 40].

Дослідження на тваринах надали численні докази того, що базальний фундальний тонус і розслаблення проксимального відділу шлунка, індуковане стимуляцією блукаючого нерва, проковтуванням їжі або внутрішньодуоденальним введенням ліпідів, опосередковані NO. Крім того, є докази, що NO бере участь в модуляції вісцерального сприйняття. Експериментальні дослідження показали, що при внутрішньочеревному введенні оцтової кислоти різко збільшувалась кількість нітреггічних нейронів у головному мозку щурів. Стосовно сенсорних проявів, то достовірно встановлено роль системи оксиду азоту в больовій чутливості стінок шлунка, значно менший вплив відзначено на інші види чутливості, зокрема щодо "відчуття насичення" організму через розтягнення стінок шлунка їжею [53].

Роль оксиду азоту в секреторній активності шлунка. На сьогодні питання стосовно ролі нітреггічної ланки регуляції кислотоутворювальної функції шлунка в інтактному стані та за умов моделювання ерозивно-виразкових порушень і блокади синтаз оксиду азоту залишається дискусійним.

Вивчення ролі системи оксиду азоту в секреторній активності шлунка у більшості досліджень полягало в застосуванні донаторів оксиду азоту або ж блокаторів синтезу NO [29]. Аналіз даних літератури показав, що інгібітори NO-синтази як гальмують кислоту шлункову секрецію у різних тварин [48], так і посилюють її [49, 50]. NO-донори так само як стимулюють шлункову секрецію [48], так і послаблюють її [35, 73] або зовсім не впливають на продукування кислоти шлунком [32, 49].

Встановлено, що блокування NO-синтази у тварин зумовлює зсуви в характері шлункової секреції, які полягають як у збільшенні об'єму шлункового соку та рівня глікопротеїнів протягом першої години блокування, так і в зниженні рівня пепсину та значення pH [29].

В інтактному стані нітреггічні механізми мають гальмівний вплив стосовно парієтальних та поверхнево-епітеліальних клітин і стимулювальний ефект щодо головних клітин шлунка. Пригнічення активності NO-синтази не змінює рівня базальної секреції шлунка, але зменшує її у відповідь на споживання м'яса та на введення пентагастріну [34].

Застосування неселективного блокатора NOS L-NAME не змінює базальної шлункової секреції, проте значною мірою потенціює збільшення утворення кислоти у шлунку, стимульованого пентагастріном і YM-14673 [29]. Це свідчить про те, що кислота в шлунку дійсно провокує генерацію NO, який, у свою чергу, обмежує продукування кислоти, викликане різними факторами, запобігаючи надмірному її вивільненню.

Показано, що донор NO нітропрурид натрію (НПН) не впливає на базальну шлункову секрецію, проте пригнічує утворення кислоти, стимульоване пентагастріном, гістаміном та інсуліном [6]. Карбахолін та пентагастрин значно збільшують рівень NO_2^- в слизовій шлунка жаби, і такі зміни рівня NO модулюють функцію парієтальних клітин [61]. Донори NO нітропрурид натрію і FK409 значною мірою пригнічують секрецію, як базальну, так і стимульовану пентагастріном чи YM-14673 – аналогом тиреотропінотрипінотропного гормону, але не гістаміном [29].

Деякі дослідники вважають, що NO має гальмівний вплив на секреторну функцію шлунка, що може реалізовуватися як через зниження тонічної активності блукаючих нервів, так і через виділення такого гальмівного чинника, як соматостатин. При цьому вважають, що один із механізмів гальмівного впливу оксиду азоту на кислоту шлункову секрецію реалізується за рахунок стимулювального впливу NO на циклооксигенази, внаслідок чого збільшується синтез простагландинів. Останні, як відомо, гальмують стимульовану секрецію соляної кислоти, зокрема простагландин E2 [51].

Крім непрямого впливу на секрецію, NO також може здійснювати прямі секреторні ефекти шляхом відкриття хлоридних каналів [74]. Оксид азоту як активний вазодилататор здатен збільшувати кровопостачання слизової оболонки шлунка. Під час секреції шлункового соку покращується кровообіг слизової шлунка за рахунок розширення її мікросудин [1].

Як відомо, слиз сприяє захисту шлунково-кишкового тракту, діючи як фізичний бар'єр, а також допомагає захистити епітелій від пошкоджень, викликаних кислотою і пепсином [56, 78]. Доведено, що донатори NO не стимулюють секрецію слизу непошкодженого шлунка в щурів та ізольованих клітин слизової оболонки [36].

Таким чином, суперечливість даних літератури щодо ефектів NO на секреторну активність шлунка не дозволяє напевно визначити роль NO у регуляції цієї функції, хоча зрозуміло, що нітратна система має ключове значення у цих фізіологічних механізмах.

Значення системи оксиду азоту в патогенезі виразкової хвороби шлунка. Вивченню ролі оксиду азоту та його метаболітів у патогенезі виразкової хвороби шлунка присвячено багато наукових праць [12, 13, 57, 75]. Показано, що оксид азоту є важливим фізіологічним медіатором, який підтримує цілісність слизової оболонки [12]. Встановлено, що застосування донорів NO, а саме нітриту натрію та нітропрусиду натрію, пригнічує формування пошкоджень слизової оболонки шлунка, викликаних пероральним введенням соляної кислоти [77], а тринітрат гліцерину прискорює загоєння виразок, спричинених оцтовою кислотою [52]. Пероральне введення субстрату NOS L-аргініну має аналогічний ефект, причому збільшення дози скорочує термін відновлення слизової оболонки шлунка [12].

Варто зазначити, що, незважаючи на беззаперечну позитивну роль NO, важливою є оптимальна кількість виділеного оксиду азоту в шлунку. Узагальнюючи наукові дані, можна сказати, що в патогенезі виразкоутворення важливе значення має не стільки дефіцит оксиду азоту, скільки утворення надмірної його кількості [3].

Оксид азоту може бути агресивним фактором за рахунок своєї здатності за певних умов пригнічувати циклооксигеназу, посилювати цитотоксичність пероксиду водню, ініціювати апоптоз клітин. NO реагує з клітинними залізовмісними білками (такими, як аконітаза циклу Кребса, комплекси I–III мітохондріального ланцюга перенесення електронів) і шляхом S-нітрозильовання повністю їх інактивує. За присутності кисню утворюються активні інтермедіати NO (включаючи пероксинітрит), що прямо проявляють цитотоксичну дію [13, 14, 37].

Гіперпродукування оксиду азоту також зумовлює інгібування гліцеральдегід 3-фосфатдегідрогенази шляхом рибозильовання і нітрозильовання. Це призводить до гальмування гліколізу і, як наслідок, до порушення енергетичного метаболізму. Всі ці небажані ефекти опосередковані активацією NOS та надмірним виробленням NO. У високій концентрації оксид азоту є фактором ендогенної інтоксикації, що визначає його цитотоксичну дію і викликає загибель клітин та тканин за механізмами апоптозу і некрозу [12].

Доказом цього є цитопротекторна дія на слизову оболонку шлунка щурів неселективного інгібітора NO-синтази L-NAME. Після введення

не було зареєстровано виразок, встановлено статистично достовірне зменшення на 73 і 78 % кількості ерозій та їх довжини, але площа крововиливів статистично значно збільшувалась на 72 % [8].

Багато досліджень спрямовано на встановлення ролі кожної з ізоформ NOS у виникненні, розвитку та загоєнні виразок шлунка. Дані літератури щодо участі певних форм ферменту в розвитку виразкової хвороби доволі суперечливі [14]. Багато авторів вважає, що індукцибельна форма NOS може сприяти виразкоутворенню, адже вона активно функціонує лише за умов як гострого, так і хронічного запального процесу та продукує високі цитотоксичні дози оксиду азоту і вільних радикалів кисню [11]. Хоча це твердження є також суперечливим [12]. Так, було відмічено надмірну експресію iNOS на 1–2 добу після індукування виразки оцтовою кислотою, що збігалось зі збільшенням площі кратера виразки [46], тоді як інші автори пояснюють такий характер експресії даної форми ферменту ранніми процесами загоєння [75].

При гастритах і виразках, викликаних мікроорганізмом *Helicobacter pylori*, також було відмічено зростання рівня NO, що продукується імункомпетентними клітинами, яким притаманна висока активність iNOS. Постійний високий рівень експресії індукцибельної ізоформи ферменту може призводити до значних пошкоджень клітин шлункової стінки, що значно збільшує ризик розвитку онкологічних захворювань [46].

Однак результати інших досліджень свідчать про те, що NO, синтезований iNOS, також може відігравати сприятливу роль під час загоєння виразки, регулюючи процеси запалення через індукцію апоптозу в нейтрофілах та мононуклеарних клітинах, які мігрували в зону пошкоджених тканин [14]. Крім того, підвищення рівня оксиду азоту внаслідок високої активності індукцибельної ізоформи ферменту може призводити до формування некротичних зон, де пошкоджена слизова відділяється в просвіт шлунка. Даний процес відіграє позитивну роль у загоєнні виразки, оскільки желеподібний шар, що вкриває дно виразки і складається з фібринового гелю, некротизованих тканин та клітин слизової, захищає дно виразки, попереджуючи його прямий контакт із вмістом шлунка – соляною кислотою, пепсином та їжею. Це підтверджується дослідженнями на мишах, дефектних по гену iNOS, у яких пошкодження, спричинене оцтовою кислотою, було більшим, а запалення навколо виразки – гострішим [75].

Після дії стрес-факторів на піддослідних тварин спостерігають дещо іншу картину. Внаслідок звуження судин слизової оболонки шлунка і зменшення кровопостачання органа може ін-

гібуватися активність iNOS, що призводитиме до зниження рівня оксиду азоту. До того ж, ерозії та кровотечі в слизовій оболонці шлунка, викликані стресом, можуть інактивувати синтезований оксид азоту шляхом зв'язування його з оксигемоглобіном [8, 12].

Використання селективного інгібітора iNOS аміногуанідину призводить до незначного зниження активності ферменту [14]. При цьому кількість ерозій та виразок зменшується на 58 і 47 % відповідно, однак площа виразок збільшується у 2,4 раза, кількість масивних крововиливів – у 5,2 раза, а їх площа – у 21,7 раза [8]. Можна припустити, що активація NO-синтази здійснюється за рахунок конститутивних форм синтази оксиду азоту, які проявляють свою активність тільки за присутності кальцію і кальмодуліну. Через 2 год після введення селективного інгібітора nNOS 7-нітроіндазолу утворення виразок та масивних крововиливів взагалі не спостерігають [14].

Відомо, що нейрональна ізоформа NO-синтази присутня у нітрегічних нейронах, які іннервують судини органів шлунково-кишкового тракту. Оксид азоту, який утворюється в результаті активації нейрональної форми NO-синтази, задіяний у процеси регуляції тону судин як гальмівний нейромедіатор периферичної нервової системи [76]. Тому можна припустити, що надмірна активація nNOS призводить до сильної вазодилатації судин, порушення кровотоку і гіпоксії. Крім того, нейрональна форма NO-синтази здатна продукувати і супероксидний радикал, який вступає в реакцію з оксидом азоту, утворюючи пероксинітрит. Останній не тільки може пошкоджувати ліпідне оточення іонних каналів мембран клітин і впливати на їх функцію шляхом нітрозилування або окиснення відповідних білків, але і безпосередньо проявляє вазодилаторні властивості, що призводить до незворотної релаксації гладеньких м'язів [14, 68, 76].

За деякими даними, NO, синтезований ендотеліальною ізоформою NOS, відіграє важливу роль у процесі загоєння виразки шлунка, оскільки саме він стимулює процес ангіогенезу, пригнічуючи активність протеїнази С та змінюючи експресію молекул адгезії на ендотеліальних клітинах [14, 57]. Внаслідок інгібування активності eNOS нікотином, що накопичується у шлунковому соку щурів, зменшується кількість слизу, який продукується епітеліальними клітинами, та погіршується кровопостачання шлунка, що має негативний вплив на слизову оболонку [12, 69].

Також встановлено, що при ураженнях шлунка етанолом NO опосередковує гіперемію, що послаблює пошкодження слизової оболонки.

Відповідно до цих висновків, пригнічення синтезу NO посилює етанольні пошкодження шлунка і послаблює гастропротекторну дію простагландину E2 та капсаїцину. Даний ефект є цілком зрозумілим, якщо врахувати, що покращення кровопостачання – одна з ключових ланок у гастропротекції, а оксид азоту відіграє ключову роль у механізмах вазодилатації, викликаній етанолом [12, 18, 19].

Однак є відомості, що попереднє введення великої кількості L-аргініну посилює етанольні пошкодження слизової оболонки шлунка щурів. Таке явище було названо “парадоксальним ефектом” [19]. Вважають, що цей ефект частково викликається NO (оскільки він послаблюється застосуванням L-NAME), а частково не залежить (тому що повністю не зникає при використанні того ж інгібітора). Крім того, відома пригнічувальна дія NO на циклооксигеназу. Тому усунення простагландинової ланки гастропротекції при застосуванні NO може бути ще одним поясненням цих даних. Незважаючи на здатність NO пригнічувати циклооксигеназу, є переконливі докази взаємодії простагландинів та NO у підтримці цілісності слизової оболонки шлунка [12].

За умов внутрішньошлункового введення соляної кислоти синтез NO збільшує кровопостачання слизової оболонки. Цей механізм захищає слизову оболонку при посиленні зворотної дифузії H⁺ у разі порушення слизового бар'єру [56].

Є повідомлення, в яких низький рівень NO проявляє гастропротекторні властивості при НПЗ3-індукованих виразкових пошкодженнях, тоді як більш висока концентрація призводить до НПЗ3-індукованих пошкоджень [26, 56].

У шлунку існує також механізм, що запобігає накопиченню надмірної кількості соляної кислоти. Стимуляція кислотої шлункової секреції провокує вивільнення в шлунок деякої кількості оксиду азоту, необхідної для стримування надмірного продукування кислоти в шлунку. Швидко вивільняючись під дією кислоти, NO стимулює робочу гіперемію. Вазодилатація внаслідок викиду оксиду азоту призводить до зростання надходження HCO₂⁻ із крові до шлункового секрету та дезактивації надлишкової соляної кислоти [29].

Враховуючи беззаперечну роль оксиду азоту у функціонуванні шлунка, важливим моментом є використання цих знань у практичній медицині. В останні роки активно впроваджують у гастроентерологічну практику як донатори оксиду азоту, так і інгібітори синтезу NO [51]. Неабиякий інтерес викликає використання субстрату для синтезу оксиду азоту – L-аргініну в лікуванні захворювань шлунка. Враховуючи наукові публікації, виявлено позитивний вплив цього

засобу, зокрема парентеральних та ентеральних його форм, у лікуванні виразкової хвороби шлунка, гастритів [27, 30]. У практику впроваджують комбіновані засоби, до складу яких входять блокатор протонної помпи та аргінін.

Незважаючи на втішені результати використання донаторів та блокаторів синтезу оксиду азоту, необхідно пам'ятати про подвійну дію NO у шлунково-кишковому тракті. Не треба забувати, що оксид азоту не лише покращує кровообіг у пошкоджених ділянках (як думає більшість

клініцистів), а й разом із соматостатином є потужним інгібуючим фактором функціонування ШКТ, бере участь у регуляції моторики, по-різному впливає на секреторну активність, є важливим чинником імунної відповіді та запалення. Важливо зазначити, що існує тонка грань між недостатньою кількістю оксиду азоту і його надлишком. І втручання в багаторівневу складну нитрергічну систему повинно бути завжди виваженим, патогенетично обґрунтованим і доцільним.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Участь системи синтази оксиду азоту в розвитку та відновленні стрес-індукованих уражень слизової оболонки шлунка / О. Богданова, Л. Кузьменко, О. Дробінська, Л. Остапченко // Вісн. Київ. нац. ун-ту імені Тараса Шевченка. – 2007. – № 12. – С. 5–8.
2. Механизмы передачи сигнала оксидант – оксид азота в сосудистой ткани / М. С. Волин, К. А. Дэвидсон, П. М. Камински [и др.] // Биохимия. – 1998. – **63** (7). – Р. 958–965.
3. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у крыс при дисбалансе оксида азота / А. А. Галинский, Н. Ю. Ошмянская, В. А. Макачук [и др.] // Світ медицини та біології. – 2014. – № 4 (46). – С. 84–91.
4. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева, И. А. Гавриленко [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 2000. – № 7. – С. 6–9.
5. Горрен А. К. Ф. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота / А. К. Ф. Горрен, Б. Майер // Биохимия. – 1998. – **63** (7). – Р. 870–880.
6. Грінченко О. А. Роль оксиду азоту і таурину у регуляції секреторної функції шлунка собак / О. А. Грінченко, П. І. Янчук // Фізіол. журн. – 2012. – **58**, № 6. – С. 48–56.
7. Дмитренко Н. П. Роль взаимодействия путей метаболизма формальдегида и оксида азота в механизме их токсического действия / Н. П. Дмитренко, А. Холиан // Укр. біохім. журн. – 2005. – **77** (5). – Р. 5–23.
8. Дробінська О. В. Вплив інгібіторів синтезу оксиду азоту на процеси виразкоутворення / О. В. Дробінська, Я. С. Максимович, Л. І. Остапченко // Ученые записки Таврического нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Серия "Биология, химия". – 2007. – **20** (59), № 1. – С. 151–156.
9. Дубинина В. Г. Оксид азота у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин // Ре-продуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 77–79.
10. Клекот О. О. Метаболізм нітрогену оксиду при счв-асоційованій легеневої артеріальній гіпертензії / О. О. Клекот // Укр. ревматол. журн. – 2011. – № 1 (43). – С. 109–111.
11. Маеда Х. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке / Х. Маеда, Т. Акайке // Биохимия. – 1998. – **63**, № 7. – С. 1007–1019.
12. Максимович Я. Оксид азоту в патогенезі виразки шлунка / Я. Максимович, О. Дробінська, Ю. Гавриленко // Вісн. Київ. нац. ун-ту імені Тараса Шевченка. – 2007. – № 49–50. – С. 73–76.
13. Активність синтази оксиду азоту та вміст пероксинітриту у клітинах слизової оболонки шлунка щурів за умов експериментальної стресової виразки / Я. С. Максимович, М. В. Миленко, О. В. Дробінська [та ін.] // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Серія "Біологія. Екологія". – 2009. – Вип. 17, **1**. – С. 134–142.
14. Максимович Я. С. Роль ізоформ синтази оксиду азоту в ульцерогенезі / Я. С. Максимович, О. В. Дробінська, Л. І. Остапченко // Фізика живого. – 2008. – **16**, № 1. – С. 134–138.
15. Проблема оксиду азоту в неврології : монографія / [В. О. Малахов, Г. М. Завгородня, В. С. Личко [та ін.]]. – Суми : Видавництво СумДПУ ім. А. С. Макаренка, 2009. – 242 с.
16. Продукция и депонирование оксида азота при адаптации к гипоксии / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, Б. В. Смирин [и др.] // Изв. АН. Серия биологическая. – 1999. – **2**. – Р. 211–215.
17. Марков Х. М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – **6**. – Р. 87–95.
18. Омельченко Ю. Вплив алкоголю на систему оксиду азоту в організмі / Ю. Омельченко, М. Миленко, Я. Максимович // Вісн. Київ. нац. ун-ту імені Тараса Шевченка. – 2010. – № 56. – С. 51–53.

19. Поленов С. А. Окись азота в регуляції функцій шлунково-кишкового тракту / С. А. Поленов // Росс. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології. – 1998. – **8**, № 1. – С. 53–60.
20. Поленов С. А. Роль оксида азота в фізіології шлунково-кишкового тракту / С. А. Поленов // Росс. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології. – 1998. – № 1. – С. 47–56.
21. Ремизова М. И. Роль оксида азота в нормі і при патології / М. И. Ремизова // Вестн. службы крови России. – 2000. – **2**. – Р. 53–57.
22. Реутов В. П. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота / В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина // Биохимия. – 2000. – **63** (7). – С. 1029–1040.
23. Особливості періодичної активності шлунка за умов дисбалансу NO-ергічної системи / О. В. Севериновська, О. О. Галінський, А. І. Руденко [та ін.] // Вісн. Дніпропетр. Univ. Ser. Biol. Med. – 2014. – **5** (1). – Р. 71–78.
24. Сибірна Н. О. Молекулярні механізми депонування оксиду азоту в еритроцитах / Н. О. Сибірна, М. Я. Люта, Н. І. Климишин // Studia Biologica. – 2010. – **4**, № 1. – С. 143–160.
25. Сомова Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. – **2**. – Р. 77–80.
26. Степанов Ю. М. Вміст синтаз оксиду азоту в слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на НПЗП-гастропатії / Ю. М. Степанов, Ю. С. Бреславець // Суч. гастроентерол. – 2010. – № 6 (56). – С. 11–16.
27. Тарасенко Л. М. Корекція L-аргініном ушкодження клітин шлунка за пептичної виразки / Л. М. Тарасенко, К. С. Непорада, І. М. Скрипник // Укр. біохім. журн. – 2002. – **74**, № 4 (дод. 1). – С. 106.
28. Ткач С. М. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте / С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузенко // Суч. гастроентерол. – 2013. – № 4 (72). – С. 118–128.
29. Штанова Л. Я. Ефекти екзогенного та ендогенного оксиду азоту на кислую шлункову секрецію у щурів / Л. Я. Штанова // Фізика живого. – 2008. – **16**, № 1. – С. 128–133.
30. Шупер С. В. Оцінка ефективності застосування L-аргініну у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки в поєднанні з гіпертонічною хворобою / С. В. Шупер, Л. М. Іванова // Суч. гастроентерол. – 2009. – № 4 (48). – С. 73–75.
31. Allen B. W. Hemoglobin, nitric oxide and molecular mechanisms of hypoxic vasodilation / B. W. Allen, J. S. Stamler, C. A. Piantadosi // Trends Mol Med. – 2009. – **15**. – Р. 452–460.
32. Endotoxin inhibition of distension-stimulated gastric acid secretion in rat: mediation by NO in the central nervous system / M. D. Barrachina, B. S. Whittle, S. Moncada, J. V. Esplugues // Br. J. Pharmacol. – 1995. – **114**. – Р. 8–12.
33. Stomach NO synthesis / N. Benjamin, F. O'Driscoll, H. Dougall [et al.] // Nature. – 1994. – **368**. – P. 502.
34. Role of endogenous nitric oxide in the control of gastric acid secretion, blood flow and gastrin release in conscious dogs / J. Bilski, P. C. Konturek, S. J. Konturek [et al.] // Regul. Pept. – 1994. – **53**. – P. 175–184.
35. Brown J. F. Nitric oxide donors increase mucus gel thickness in rat stomach / J. F. Brown, P. J. Hanson, B. J. R. Whittle // Eur. J. Pharmacol. – 1992. – **223**. – P. 103–104.
36. Nitric oxide generators and cGMP stimulate mucus secretion by rat gastric mucosal cells / J. F. Brown, A. C. Keates, P. J. Hanson [et al.] // Am J Physiol. – 1993. – **265** (3 Pt 1). – P. 418–422.
37. Cho C. H. Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders / C. H. Cho // Journal of Physiology. – Paris. – 2001. – **95**. – P. 253–256.
38. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation / K. Cosby, K. S. Partovi, J. H. Grawford [et al.] // Nature Medicine. – 2003. – **9**. – P. 1498–1505.
39. Cosentino F. Tetrahydrobiopterin and endothelial nitric oxide synthase activity / F. Cosentino, T. F. Lüscher // Cardiovascular Research. – 1999. – **43**. – P. 274–278.
40. Currò D. Non-adrenergic non-cholinergic relaxation of the rat stomach / D. Currò, P. Preziosi // Gen. Pharmacol. – 1998. – **31**(5). – P. 697–703.
41. Endogenous nitric oxide acts as a natural antithrombotic agent in vivo by inhibiting platelet aggregation in the pulmonary vasculature / M. Emerson, S. Momi, W. Paul, P. F. Alberti // Thromb Haemost. – 1999. – **81**. – P. 961–966.
42. Red wine dependent reduction of nitrite to nitric oxide in the stomach / B. Gago, J. O. Lundberg, R. M. Barbosa [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2007. – **43**. – P. 1233–1242.
43. The potent vasodilator ethyl nitrite is formed upon reaction of nitrite and ethanol under gastric conditions / B. Gago, T. Nystrom, C. Cavaleiro [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2008. – **45**. – P. 404–412.
44. Gautam P. Functions and significance of nitric oxide in patho-physiological processes / P. Gautam, S. K. Jain // Indian Journal of Biotechnology. – 2007. – **6**. – P. 293–304.
45. Ghosh D. K. Nitric oxide synthases: domain structure and alignment in enzyme function and control / D. K. Ghosh, J. C. Salerno // Front Biosci. – 2003. – **8**. – P. d193–d209.
46. Expression and activities of three inducible enzymes in the healing of gastric ulcers in rats / J. S. Guo, C. H. Cho, W. P. Wang [et al.] // World J Gastroenterol. – 2003. – **9**. – P. 1767–1771.
47. Hanafy K. A. NO, nitrotyrosine, and cyclic GMP in signal transduction / K. A. Hanafy, J. S. Krumenacker, F. Murad // Med Sci Monit. – 2001. – **7**. – P. 801–819.
48. Stimulatory effects of endogenous and exogenous nitric oxide on gastric acid secretion in anesthetized rats / K. Hasebe, S. Horie, T. Noji [et al.] // Nitric oxide. – 2005. – **13** (4). – P. 264–271.
49. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor / S. Kato, M. Kitamura, P. Roman [et al.] // Br. J. of Pharmacol. – 1998. – **123**. – P. 839–846.
50. Kim H. Effects of nitric oxide donor and nitric oxide synthase inhibitors on acid secretion in isolated rabbit gastric glands / H. Kim, K. Kim // Pharmacology. – 1996. – **53**. – P. 331–339.
51. Nitric Oxide and the Gastrointestinal Tract / N. I. Kochar, A. V. Chandewal, R. L. Bakal, P. N. Kochar //

- International Journal of Pharmacology. – 2011. – **7**. – P. 31–39.
52. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers / S. J. Konturek, T. Brzozowski, J. Majka [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1993. – **239**. – P. 215–217.
53. Role of nitric oxide in gastric motor and sensory functions in healthy subjects / S. D. Kuiken, M. Vergeer, S. H. Heisterkamp [et al.] // *Gut*. – 2002. – **51**. – P. 212–218.
54. Lajoix A.D. Protein Inhibitor of Neuronal Nitric Oxide Synthase (PIN) Is a New Regulator of Glucose-Induced Insulin Secretion / A. D. Lajoix, S. Badiou, Peraldi S. Roux [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – **55**. – P. 3279–3288.
55. Lamas S. Endothelial nitric oxide synthase: Molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform / S. Lamas, P. A. Marsden, G. K. Li // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 1992. – **89**. – P. 6348–6352.
56. Lanasa A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract [Електронний ресурс] / A. Lanasa // *Arthritis Res Ther*. – 2008. – **10** (Suppl 2). – Режим доступу до журн. <http://arthritisresearch.com/supplements/10/S2/S4>
57. Ma L. Endothelial nitric oxide synthase modulates gastric ulcer healing in rats / L. Ma, J. L. Wallace // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2005. – **279**. – P. 341–346.
58. Nitric oxide measured by a porphyrinic microsensor in rat brain after transient middle cerebral artery occlusion / T. Malinski, F. Bailey, Z. G. Zhang, M. Chopp // *J. Cereb. Blood. Flow Metab.* – 1993. – **13**. – P. 355–358.
59. Martin M. J. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract / M. J. Martin, M. D. Jimenez, V. Motilva // *Curr. Pharm. Des.* – 2001. – **7**. – P. 881–908.
60. Michel T. Nitric Oxide Synthases: Which, Where, How, And Why / T. Michel, O. Feron // *J. Clin. Invest.* – 1997. – **100** (9) – P. 2146–2152.
61. Molero M. Modulation by nitric oxide of acid secretion in toads / M. Molero, I. M. Hernandez, P. Lobo // *Acta. Physiol. Scand.* – 1998. – **164**. – P. 229–236.
62. Moncada S. Nitric Oxide, biology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // *Pharmacological Reviews*. – 1991. – **43**. – P. 109–142.
63. Nathan C. Inducible nitric oxide synthase: What difference does it make? / C. Nathan // *J. Clin. Invest.* – 1997. – **100**. – P. 2417–2423.
64. Nitric Oxide (NO) and Cancer. Prognosis, Prevention, and Therapy / edited by Benjamin Bonavida. – Springer. New York, Dordrecht, Heidelberg, London, 2010. – 513 p.
65. Nitric Oxide: Role in Human Biology / N. Omer, A. Rohilla, S. Rohilla, A. Kushnoor // *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. – 2012. – **4** (2). – P. 105–109.
66. Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol Rev*. – 2007. – **87**. – P. 315–424.
67. Packer M. A. Superoxide production by mitochondria in the presence of nitric oxide from peroxynitrite / M. A. Packer, C. M. Porteous, M. P. Murphy // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1996. – **40**. – P. 527–534.
68. Generation Of Superoxide By Purified Brain Nitric Oxide Synthase / S. Pou, W. S. Pous, D. S. Bredt [et al.] // *The Journal Of Biological Chemistry*. – 1992. – **267**, № 34. – P. 24173–24176.
69. Effects of nitric oxide on gastric ulceration induced by nicotine and cold-restraint stress / B. S. Qui, Q. B. Mei, L. Liu, K. M. Tchou-Wong // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – **10**. – P. 594–597.
70. Dietary nitrite in nitric oxide biology: a redox interplay with implications for pathophysiology and therapeutics / B. S. Rocha, B. Gago, C. Pereira [et al.] // *Curr. Drug Targets*. – 2011. – **12**. – P. 1351–1363.
71. Role of Nitric Oxide in Physiology and Pathology of the Gastrointestinal Tract / A. Stanek, A. Gadowska-Cicha, K. Gawron [et al.] // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2008. – **8**, № 14. – P. 1–12.
72. Shah V. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease / V. Shah, G. Lyford, G. Gores [et al.] // *Gastroenterology*. – 2004. – **126**. – P. 903–913.
73. Shibata N. Direct effects of nitric oxide on histamine release from rat enterochromaffin-like cells / N. Shibata, H. Matsui, T. Yokota // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – **535** (1–3). – P. 25–33.
74. Tamai H. Direct evidence for nitric oxide stimulation of electrolyte secretion in the rat colon / H. Tamai, T. S. Gagarella // *Free Radic. Res. Commun.* – 1993. – **19**. – P. 229–239.
75. Roles of inducible nitric oxide synthase in the development and healing of experimentally induced gastric ulcers / M. Tatemichi, T. Ogura, N. Sakurazawa [et al.] // *Int. J. Exp. Path.* – 2003. – **84**. – P. 213–220.
76. Toda N. Gastrointestinal Function Regulation by nitrergic Efferent Nerves / N. Toda, A.G. Herman // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – **57**, № 3. – P. 315–338.
77. Nitric Oxide Donating Compounds Inhibit HCl-Induced gastric Mucosal Lesion Mainly via Prostaglandin / M. Uchida, K. Matsueda, R. Shoda [et al.] // *Jpn. J. Pharmacol.* – 2001. – **85**. – P. 133–138.
78. Wallace J.L. Nitric oxide in mucosal defense: a little goes a long way / J. L. Wallace, M. J. Miller // *Gastroenterology*. – 2000. – **119** (2). – P. 512–520.
79. Woolum J. C. Electron spin resonance of iron-nitric oxide complexes with amino acids, peptides and proteins / J.C. Woolum, E. Tiezzi, B. Commoner // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1968. – **160**. – P. 311–320.

ЗНАЧЕНИЕ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА В ФУНКЦИОНИРОВАНИИ ЖЕЛУДКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Резюме

В статье проанализировано литературные данные о роли оксида азота (NO) и его метаболитов в регуляции функциональной активности желудка, современную информацию относительно структуры системы оксида азота, его образования и метаболизма, значения в системе пищеварения, литературные данные о метаболизме NO в пищеварительной системе, в частности в желудке. Показана роль нитрэргической системы в секреторной активности желудка и его моторике. Отдельно проанализированы данные современных исследований о роли оксида азота и его метаболитов в развитии патологии желудка и возможности медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оксид азота, нитрэргическая система, NO-синтазы, моторная и секреторная активность желудка, язвенная болезнь желудка.

O. M. Oleshchuk, A. V. Chornomydz

I. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

THE VALUE OF THE NITRIC OXIDE SYSTEM IN THE FUNCTIONING OF THE STOMACH IN NORM AND PATHOLOGY

Summary

The article presents an analysis of published materials on the role of nitric oxide (NO) and its metabolites in the regulation of the stomach functional activity. The current information on the structure of nitric oxide, its formation and metabolism, meaning in the digestive system was analyzed. The analysis of published data on NO metabolism of the digestive system and stomach in particular was made. The role of nitreropic system secretory activity of the stomach and its motility. Separately there was analyzed data of current research on the role of nitric oxide and its metabolites in the pathology of the stomach and the possibility of drug correction of infringements.

KEY WORDS: nitric oxide, nitregeric system, NO-synthase, motor and secretory activity of the stomach, gastric ulcer.

Отримано 18.04.16

Адреса для листування: О. М. Олещук, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.