

М. М. Корда, О. М. Олещук, А. В. Черноמידз

Роль системи оксиду азоту у функціонуванні органів шлунково-кишкового тракту

Монографія

Тернопіль
ТНМУ
«Укрмедкнига»
2021

УДК 612.32.015.33+612.33.015.33
К66

Рецензенти:

завідувач кафедри фармакології Буковинського державного медичного університету доктор медичних наук, професор *І. І. Заморський*;

професор кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету доктор медичних наук, професор *А. В. Абрамов*;

завідувач кафедри патологічної фізіології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України доктор медичних наук, професор *О. В. Денефіль*.

Корда М. М.

К66 Роль системи оксиду азоту у функціонуванні органів шлунково-кишкового тракту : монографія / М. М. Корда, О. М. Олещук, А. В. Чорномидз. – Тернопіль : ТНМУ, 2021. – 152 с.

ISBN 978-966-673-424-5

У монографії висвітлено дані різних науковців і результати власних досліджень щодо ролі системи оксиду азоту у функціонуванні органів шлунково-кишкового тракту, а саме печінки, шлунка, кишечника та підшлункової залози. Проаналізовано і систематизовано сучасну інформацію про участь оксиду азоту в патогенезі захворювань органів травлення та можливість застосування модулаторів його синтезу як засобів корекції.

Для науковців, біохіміків, фармакологів, патофізіологів, терапевтів, неврологів, лікарів інших спеціальностей, викладачів і студентів медичних, фармацевтичних та біологічних навчальних закладів.

УДК 612.32.015.33+612.33.015.33

Рекомендовано до друку вченою радою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол №4 від 27 квітня 2021 р.).

ISBN 978-966-673-424-5

© М. М. Корда, О. М. Олещук, А. В. Чорномидз, 2021
© ТНМУ, «Укрмедкнига», 2021

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП	5
Розділ 1	
ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ	7
Список літератури	35
Розділ 2	
РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ФУНКЦІОНУВАННІ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ	46
Список літератури	49
Розділ 3	
ОКСИД АЗОТУ Й УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ.....	50
Список літератури	88
Розділ 4	
РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ У ФУНКЦІОНУВАННІ ШЛУНКА В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ	107
Список літератури	118
Розділ 5	
ОКСИД АЗОТУ І ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ КИШЕЧНИКА	122
Список літератури	127
Розділ 6	
РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ У ФУНКЦІОНУВАННІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ	129
Список літератури	142

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АлАТ – аланінамінотрансфераза
АсАТ – аспартатамінотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфат
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
мРНК – матрична рибонуклеїнова кислота
цАМФ – циклічний аденозинмонофосфат
цГМФ – циклічний гуанозинмонофосфат
ЦНС – центральна нервова система
ЧГЕ – часткова гепатектомія
сNOS – конститутивна ізоформа синтази оксиду азоту
EDRF – ендотеліезалежний релаксуючий фактор
eNOS – ендотеліальна ізоформа синтази оксиду азоту
IL – інтерлейкін
iNOS – індукцибельна ізоформа синтази оксиду азоту
L-NAME – N-нітро-L-аргінін метиловий ефір
L-NMMA – N-монометил-L-аргінін
L-NNA – N-нітро-L-аргінін
NANC – неадренергічний нехолінергічний трансмітер
NF-κB – ядерний фактор κB
nNOS – нейрональна ізоформа синтази оксиду азоту
NO – оксид азоту
NOS, або NO-синтаза, – синтаза оксиду азоту
TNF-α – фактор некрозу пухлин-α

ВСТУП

Одним із найважливіших моментів у медицині та біології є відкриття ролі оксиду азоту в регуляції основних життєвих функцій організму від молекулярного і клітинного рівнів до системного. Це дозволило по-новому трактувати механізми фізіологічних та патологічних процесів, стало початком розвитку нового, значною мірою революційного, напрямку в регуляції клітинних функцій і комунікацій.

Систему оксиду азоту вважають унікальною, оскільки її дія не пов'язана з рецепторами, а оксид азоту може проникати в клітини різних тканин і органів, впливаючи на численні функції та процеси в організмі.

На зміну феєричному захопленню оксидом азоту як молекулою, що позитивно впливає на перебіг усіх фізіологічних процесів, а його нестача викликає більшість патологічних станів, в останні роки приходить розуміння подвійної ролі оксиду азоту в організмі. З одного боку, він дійсно має позитивний регуляторний вплив на більшість фізіологічних процесів, з іншого – є чинником агресії при багатьох патологічних станах. Аксиомою на сьогодні вважають те, що надмірна чи недостатня кількість оксиду азоту лежить в основі патогенезу більшості захворювань. Ефекти дії окси-

ду азоту залежать від концентрації в клітинах, наявності кисню, метаболітів окиснювального стресу, антиоксидантів та інших речовин, які можуть змінювати його кількість, сигнальну функцію і фізіологічну активність.

Кількість наукових робіт стосовно вивчення ролі оксиду азоту в організмі з кожним роком зростає і, відповідно до даних Pubmed, перевищує 170 000, з них за останні 10 років було опубліковано більш ніж 75 000 праць.

Однак концептуальних проблемних робіт, які могли б пояснити неоднозначну роль оксиду азоту у функціонуванні органів шлунково-кишкового тракту, на нашу думку, недостатньо. Цьому питанню і присвячено монографію, в якій коротко описано основні механізми впливу системи оксиду азоту як на функціонування організму в цілому, так і на роботу органів травлення в нормі та при патологічних станах.

ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ

ІСТОРІЯ ДОСЛІДЖЕНЬ

Історія досліджень функції оксиду азоту (NO) в організмі є досить складною і захопливою. Ця молекула пройшла непростий шлях, щоб стати однією з найпопулярніших хімічних сполук серед дослідників усього світу. Вперше термін «оксид азоту, або азотисте повітря», ввів у 1772 р. британський теолог і хімік Д. Прістлі. Ця сполука була відома як токсичний безбарвний газ і забруднювач повітря [1].

У середині XIX ст., зокрема в 1847 р., італійський хімік А. Собреро відкрив нітрогліцерин (гліцерилтритрат). Він зазначав у своїх роботах, що вплив мінімальної кількості даної хімічної речовини на організм людини призводить до появи сильного головного болю. Відомий хімік та інженер А. Нобель поєднав цю дуже нестабільну сполуку з кизельгуром і запатентував її в 1867 р. як більш стабільний вибуховий динаміт. Ніхто тоді не звернув належної уваги на те, що працівники фабрики з виробництва нітрогліцерину, які страждали від стенокардії, вказували на значне покращення їх стану протягом робочого тижня, але погіршення самопочуття в неділю після відміни контакту з даною речовиною [1, 2].

У 1879 р. британський лікар В. Мюррелл запропонував використовувати нітрогліцерин для лікування стенокардії. Цікаво, що А. Нобель, який страждав від стенокардії, відмовився застосовувати його для лікування. Приблизно через 100 років, у 1977 р., Ф. Мурад виявив сприятливий фармакологічний ефект нітрогліцерину на гладенькі м'язи судин, що, на його думку, пов'язано з вивільненням NO [2].

Цікаво, що ще в 1965–1968 рр. Б. Коммонер і В. Бреннан 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. Але на ці дослідження ніхто не звернув особливої уваги [3–5].

Історія вивчення оксиду азоту як біологічної молекули тісно пов'язана з відкриттям, яке зробили в 1981 р. Р. Танненбаум і його співробітники (США). Вони вперше встановили, що нітрити і нітрати синтезуються в організмі тварин та людини з ендогенних джерел і цей процес різко посилюється при запаленні. До того вважали, що вони потрапляють в організм виключно з їжею. Було зроблено висновок, що нітрити і нітрати утворюються в організмі людини в результаті окиснення відновлених форм азоту, в ході якого як проміжний продукт може продукуватись NO [3, 4, 6, 7]. У ранніх роботах з вивчення NO не йдеться про будь-які корисні або регуляторні ефекти цієї молекули з коротким періодом життя, а лише про її токсичну дію в організмі людини [6].

Початок вивчення біологічної ролі NO припадає на 1980 р., коли Р. Ф. Ферчготт і Д. Завадський уперше описали релаксацію шматочків аорти з інтактним ендотелієм у відповідь на дію ацетилхоліну. Вони вказували на присутність речовини, яку виділяють ендотеліальні клітини і яка впливає на міоцити. Речовину назвали ендотеліезалежним релаксуючим фактором (EDRF) [8]. Було показано, що EDRF за рахунок активації розчинної гуанілатциклази і подальшого синтезу вторинного месенджера – циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) викликає розслаблення гладенької мускулатури судин [8, 9].

У 1986 р. Л. Ігнарро і Р. Ф. Ферчготт, з огляду на результати порівняльного аналізу здатності EDRF та NO розслаблювати судини, а також чинників, що впливають на цю здатність, першими припустили, що активним інгредієнтом EDRF слугує оксид азоту. В 1992 р., нарешті, Т. Малінські довів це припущення шляхом безпосереднього визначення NO в культурі ендотеліальних клітин [9].

Величезний інтерес до біології оксиду азоту дозволив редакції журналу «Science» в 1992 р. проголосити його «Молекулою року» [9, 10].

У 1998 р. нобелівську премію з фізіології та медицини за встановлення функціональної ролі оксиду азоту в роботі серцево-судинної системи спільно присудили Ф. Мураду, Р. Ф. Ферчготту, які разом із Д. Завадським у 1980 р. вивчали роль EDRF в індукованій ацетилхоліном вазодилатації, та Л. Ігнарро, який у співпраці із С. Монкадою в 1987 р. ідентифікував EDRF, отриманий з ендотелію, як NO [1, 11].

У 1987 р. дві групи американських дослідників (Д. Гіббс та М. Марлетта зі співробітниками), незалежно одна від одної, встановили, що активовані макрофаги продукують оксид азоту, причому ефективність його утворення відповідає цитотоксичній і цитостатичній дії цих клітин. Було з'ясовано, що NO повністю імітує дію активованих макрофагів на клітини-мішені. У 1988 р. Д. Гартвайт встановив, що оксид азоту бере участь у передачі нервового імпульсу та є активним нейротрансмітером [3, 4].

Встановлення механізмів внутрішньоклітинного синтезу NO зумовило відкриття раніше невідомої регуляторної системи організму людини і тварин, зокрема ссавців, – системи оксиду азоту [12]. У біології на сьогодні виник новий напрям – біологія NO [13], що надає нові фундаментальні відомості, які можна використати в медицині. Ряд авторів вважає, що аналіз функціонування системи NO в найближчому майбутньому приведе до нових відкриттів і буде не менш плідним, ніж відкриття перекисного окиснення ліпідів та циклу трикарбонових кислот [14, 15].

ВЛАСТИВОСТІ ОКСИДУ АЗОТУ

У вільному стані оксид азоту – це безбарвний газ без запаху, що володіє високою реакційною здатністю. Його молекулярна маса становить 30,01 г/моль, розчинність у воді – $74 \text{ см}^3/\text{дм}^3$, показник заломлення – 1,0002697, температура плавлення – $163,6 \text{ }^\circ\text{C}$, температура кипіння – $151,7 \text{ }^\circ\text{C}$ [10, 16]. Основним природним джерелом NO є електричні розряди блискавок під час грози. При згорянні палива приблизно 90 % оксидів азоту перетворюються в NO, а 10 % – у діоксид азоту [17].

На сьогодні відомі численні властивості цієї молекули. З хімічної точки зору, NO є маленькою нестабільною ліпофільною молекулою з періодом напіврозпаду від 2 до 30 с, яка розчиняється у воді та жирах і складається з одного атома азоту й одного атома кисню, має непарний електрон, що перетворює її у високореактивний радикал, вільно проникає через біологічні мембрани і легко вступає в реакції з іншими сполуками [3, 9, 18, 19]. Молекули NO, незважаючи на власну високу хімічну активність, можуть транспортуватися на відстані, що в декілька разів перевищують розміри клітин [6, 20].

У клітинах організму NO може перебувати в трьох формах, які здатні переходити одна в одну: у вигляді нітрозонію (NO^+), нітроксид-аніона (NO^-) і вільного радикала (NO^\bullet), що має неспарений електрон ($\text{N}^\bullet = \text{O}$). Усі форми впливають на внутрішньоклітинні мішені. Однак NO^\bullet через наявність неспареного «зайвого» електрона володіє найвищою хімічною активністю (в 3 рази більшою, ніж у кисню) [21–23].

Характерною особливістю NO є його здатність швидко дифундувати через мембрану клітини, яка його синтезувала, в міжклітинний простір і також легко (не потребуючи рецепторів) проникати в клітини-мішені, що визначає властивості NO як нейротрансмітера [24, 25]. Було встановлено новий принцип передачі сигналів у біологічних системах: NO утворюється в одних клітинах, вільно проходить крізь мембрани і регулює функції інших клітин [15, 26].

У здорової людини кількість NO, що утворюється в цілому організмі, становить у середньому 1 ммоль/добу [27, 28]. Однак сумарна швидкість синтезу оксиду азоту в усьому організмі не завжди відображає швидкість його синтезу в кожному окремо взятому анатомічному локусі. Зважаючи на малий радіус дії NO (не більше 0,5 мм), мають значення локалізація його біосинтезу і транспортування двоатомного комплексу оксиду азоту в складі інших молекул [3, 29, 30].

Оксид азоту виробляють ендотеліоцити, епітеліоцити, мезангіоцити, міоцити, лімфоцити, нейтрофіли, тромбоцити, макрофаги, моноцити, дендритні клітини, фібробласти, нейрони, гепатоцити, опасисті й багато інших клітин організму [31, 32].

Внутрішньоклітинними мішенями для NO є залізовмісні білки і ферменти (гуанілатциклаза, синтаза оксиду азоту (NOS, або NO-синтаза), гемоглобін, мітохондріальні ферменти, ферменти циклу Кребса, ферменти синтезу білка та ДНК), білки із сульфгідрильними групами й активні форми кисню, з якими може утворювати пероксинітрид [6, 33].

Усередині клітини NO активує одні ферменти і пригнічує інші. Основними фізіологічними мішенями для NO вважають розчинну гуанілатциклазу і ADP-рибозилтрансферазу [26, 34]. Активація розчинної гуанілатциклази викликає підвищення рівня цГМФ, що, у свою чергу, призводить до зниження внутрішньоклітинного вмісту кальцію [26]. На думку багатьох авторів, здатність регулювати внутрішньоклітинну концентрацію іонів Ca^{2+} є однією з найважливіших властивостей NO [15, 35].

Існує три основних групи мішеней для NO [36]:

1. Залізовмісні білки і ферменти, такі, як гуанілатциклаза, NOS, гемоглобін, мітохондріальні ферменти, ферменти циклу Кребса, ферменти синтезу білка та ДНК. Зв'язування оксиду азоту із залізовмісною ділянкою ферменту призводить до зміни його активності. Взаємодія NO із цими мішенями відіграє важливу роль у цитотоксичній дії макрофагів [37–39], розслабленні м'язів судин і шлунково-кишкового тракту [38, 39], перенесенні кисню, утворенні аденозинтрифосфату (АТФ) і формуванні довготривалої пам'яті.

2. Білки, що містять SH-групи. Активність великої кількості ферментів залежить від утворення дисульфідних містків. Завдяки взаємодії із SH-групами NO може регулювати такий важливий для клітини процес, як біосинтез білка [36].

3. Активні форми кисню. Оксид азоту зв'язується з киснем, утворюючи пероксинітрит, який за токсичністю в багато разів перевершує NO. Вони відіграють важливу роль у багатьох патофізіологічних процесах, включаючи виразкові й ішемічні ушкодження тканин, септичний шок. На даний час особливий інтерес викликає здатність NO індукувати синтез ряду найважливіших білків і ферментів. Це білки антиоксидантного захисту, білок р53, відповідальний за блокування злоякісного росту пухлинних клітин [37, 40, 41].

Крім того, NO відіграє важливу роль у стимулюванні або пригніченні активності багатьох білків і ферментів (гуанілатциклази, рибонуклеотидредуктази, компонентів дихального ланцюга та гліколізу). З початку 90-х років XX ст. стали з'являтися важливі докази того, що NO регулює активність генетичного апарату як на рівні факторів транскрипції [42, 43], так і на рівні самих механізмів транскрипції [44] і трансляції мРНК [36, 45].

Власне сигнальна роль оксиду азоту реалізується через три основні механізми [1]:

1. Активацію гуанілатциклази. Зв'язуючись із гемовою групою, NO активує розчинну гуанілатциклазу, яка утворює 3'-5'-циклічний гуанозинмонофосфат із гуанозин 5'-трифосфату. Циклічний гуанозинмонофосфат активує протеїнкіназу G як ефектор подальших реакцій [46].

2. S-нітрозилування. Оксид азоту ковалентно й оборотно утворює S-нітрозотіолові групи з реактивними цистеїновими тіолами багатьох білків [47].

3. Мітогенактивовані протеїнкінази. Внутрішньоклітинне утворення пероксинітриту призводить до їх активації [1].

Більшість NO-ефектів опосередковується за допомогою S-нітрозилування незалежно від цГМФ [1, 47].

При надмірній кількості в клітині NO може зв'язуватися з білками та пептидами, депонуватися і зберігатися більш тривалий

час. У такому вигляді він може мігрувати в міжклітинний простір і клітини інших органів, де здатен проявляти сигнальну, захисну або ушкоджувальну фізіологічну дію. Передбачається, що депонування NO, з'єднаного з білками, відіграє важливу роль у формуванні стійкості організму до ушкоджень насамперед вільними радикалами, викликаних як його дефіцитом, так і гіперпродукуванням [21, 48].

У біологічних системах NO є дуже нестабільною сполукою. У клітинних культурах NO швидко перетворюється в іон нітриту (NO_2^-), але за наявності гемового Fe^{2+} і деяких інших перехідних металів NO_2^- перетворюється в більш стабільний іон нітрату (NO_3^-). В організмі як метаболіти NO переважають нітрати [49]. Також інактивацію NO здійснює гемоглобін крові з утворенням нітрозогемоглобіну, який розпадається до метгемоглобіну [15, 50]. До можливих проміжних продуктів належить цілий спектр високо- і низькомолекулярних тіолів – нітрозоглутатіон, нітрозозальбумін, S-нітрозогемоглобін [51], причому деякі з них володіють власними біологічними ефектами. Крім того, NO реагує із супероксид аніоном з утворенням пероксинітриту [49].

Продукти реакції нітритів і нітратів, похідні S- або N-нітрозопротейнів та залізо-нітрозилів комплекси – це не просто інертні метаболічні відходи. Вони можуть взаємоперетворюватись і вивільняти вільний NO [52]. Таким чином, NO біодоступний не лише у формі радикала, але й у сполуках. Ці продукти оксиду азоту слугують резервуарами біоактивного NO і беруть участь у процесах, пов'язаних з оксидом азоту, оскільки вони, на відміну від радикала, можуть рухатися з течією крові до віддалених тканин [1, 52].

ФЕРМЕНТАТИВНИЙ СИНТЕЗ ОКСИДУ АЗОТУ

В організмі людини і ссавців оксид азоту утворюється, головним чином, у результаті окиснення гуанідинової групи амінокислоти L-аргініну з одночасним синтезом іншої амінокислоти цитруліну під впливом ферменту NO-синтази. Фермент було на-

звано синтазою, а не синтетазою, оскільки для його роботи не потрібна енергія АТФ [9, 53].

Нітритсинтазний шлях утворення NO можна зобразити у вигляді реакції: $L\text{-Arginin} + \text{NADPH}_2 + \text{O}_2 = \text{NO} + L\text{-Citrullin}$. Синтаза оксиду азоту в неактивній формі – це мономер, що містить декілька кофакторів і простетичних груп: флавінаденіндинуклеотид, флавінмононуклеотид, тілатозв'язаний гем, тетрагідробіоптерин, Ca^{2+} і кальмодулін. При наявності всіх кофакторів фермент димеризується і перетворюється в активну форму [3, 6, 9].

Синтаза оксиду азоту складається з доменів редуктази та оксигенази. Зв'язування домену редуктази одного мономера NOS із доменом оксигенази його партнера необхідне для належного продукування NO [1, 54]. Молекулярний O_2 , а не L-аргінін, стає субстратом для незчепленого мономера NOS, утворюючи супероксидний радикал замість NO, таким чином збільшуючи прооксидантний стрес [1].

Швидкість NOS-залежного синтезу NO в клітинах залежить від кількості й активності ферментів NOS, а також концентрації L-аргініну всередині клітин [21].

L-аргінін є умовно незамінною амінокислотою, оскільки в тканинах дорослої людини вона синтезується, а в дитячому організмі – ні. У тканинах він перетворюється в амінокислоти орнітин і цитрулін [55]. Ці кислоти відіграють важливу роль у процесі знешкодження аміаку й утворення сечовини в печінці. Внутрішньоклітинна концентрація амінокислоти L-аргініну залежить від надходження її з їжею, синтезу в організмі, активного транспортування всередину клітини й активності ферменту аргінази, що каталізує розщеплення L-аргініну [55]. В організмі L-аргінін синтезується із цитруліну. Молекула цитруліну за допомогою ферментів аргінінсукцинатсинтази перетворюється в проміжний продукт – аргінінсукцинат, який аргінінсукцинатліаза розщеплює до L-аргініну і фумарату. Через фумарат здійснюється зв'язок циклу перетворення L-аргініну й утворення NO із циклом трикарбонних кислот. L-аргінін використовується в клітинах для синтезу не лише NO, а й білків, сечовини, креатиніну, поліамінів, проліну, глутамату. Він також стимулює секрецію інсулі-

ну й інших гормонів, впливає на фібриногеноліз та інші процеси, не пов'язані з утворенням NO [4, 21, 56].

Крім L-аргініну, NOS може використовувати як субстрати гомоаргінін, аргініласпарагін, L-аргінін метиловий ефір, гуанідинотіоли. При нестачі субстрату в клітинах або тетрагідробіоптерину фермент починає відновлювати кисень до супероксидного радикала і перекису водню. Такі умови можуть бути наслідком як порушення транспортування амінокислоти (в деяких тканинах вона не синтезується), так і нестачі в їжі, оскільки при цьому синтез L-аргініну в організмі не збільшується [53].

Таким чином, для підтримки постійної кількості NO в тканинах необхідні його попередники, в основному L-аргінін, ферменти синтезу, вітаміни, залізо, амінокислоти, які повинні надходити в організм з їжею.

Ідентифіковано три ізоферменти, чи ізоформи, NOS, які кодуються різними генами та відрізняються структурою, розподілом, функцією і регуляцією [31, 57, 58]. Їх позначають як тип 1 – нейрональна (nNOS), тип 2 – індукбельна (iNOS) і тип 3 – ендотеліальна (eNOS). Ген першої з них розташований у 7-й хромосомі, другої – у 12-й, третьої – у 17-й. Термін напівжиття білка NOS досить короткий (15–20 год) [3, 9]. Деякі дослідники розрізняють також четверту ізоформу – мітохондріальну NOS (mtNOS) [1, 54]. Структуру та функціонування NOS показано на рисунку 1.

Нейрональна та ендотеліальна ізоформи належать до конститутивних, оскільки вони експресуються в клітині постійно, тоді як макрофагальна є індукбельною і для її активації потрібні декілька годин та дія таких факторів, як ендотоксини, цитокіни, бактеріальні ліпополісахариди тощо [3].

Вважають також, що nNOS є тільки конститутивною ізоформою, iNOS – індукбельною, eNOS – конститутивною (у 80 %) та індукбельною ферментативною (у 20 %) [10]. Хоча на сьогодні існує думка, що експресія NOS є менш суворою, ніж передбачає номенклатура, і всі три ізоформи можуть бути конститутивними або індуктованими [1].

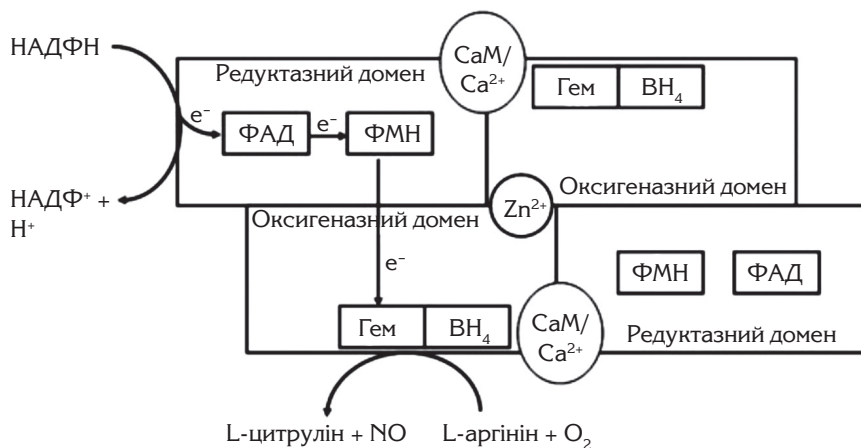


Рис. 1. Структура та функціонування синтази оксиду азоту. Для димеризації NOS потрібен іон цинку, а також 5,6,7,8-тетрагідробіоптерин (BH₄). Домен редуکتаси й оксигенази пов'язані лінкерною ділянкою, яка включає кальмодулін (CaM)/кальцій (Ca²⁺). Синтез NO ініціюється нікотинамідом аденіндинуклеотидом гідрофосфатом (НАДФН), що віддає до домену редуکتаси NOS електрони (e⁻), які надходять через флавінаденіндинуклеотид (ФАД) і флавінмононуклеотид (ФМН) до групи гему та BH₄ у домен оксигенази. Активний центр ферменту каталізує реакцію кисню (O₂) з L-аргініном, утворюючи L-цитрулін та NO [58].

Конститутивні nNOS та eNOS є Ca²⁺-залежними ферментами, оскільки для їх активації необхідний кальцій. Фермент синтезує оксид азоту у фізіологічній концентрації, необхідній для підтримки гомеостазу організму, стаціонарний рівень NO, підтримуваний конститутивними NOS у тканинах, не перевищує декількох мікромолей [59]. Оксид азоту утворюється в дискретному режимі й невеликими порціями, причому тільки в ті проміжки часу, коли в клітині зростає концентрація кальцію [15, 50]. Під впливом певних стимулів (ацетилхолін, гістамін, 5-оксиптриптамін, глутамат тощо) Ca²⁺ входить у клітину, де зв'язується в єдиний комплекс із кальмодуліном у цитоплазмі. Комплекс Ca – кальмодулін є кофактором і активує NOS. Утворений при цьому NO активує клітинний фермент гуанілатциклазу, що призводить до продукування цГМФ, який і опосередковує всі ефекти NO

[3, 9]. Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозна система не чинить гальмівного впливу на конститутивні NOS [50]. Конститутивні NOS у регуляції артеріального тиску є антагоністами адренергічної нервової системи. Уроджена чи набута недостатність конститутивних NOS призводить до артеріальної гіпертензії, а гіперфункція eNOS – до гіпотонії [15].

Активация ж iNOS не залежить від концентрації іонів кальцію і спричиняє підвищення рівня NO в сотні разів [3].

Стосовно особливостей локалізації, то nNOS у великій кількості міститься в нейронах ЦНС і периферичних сплетеннях вегетативної нервової системи, ендотеліальних клітинах, міокарді, 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 тощо [3, 9, 21, 49]. У центральній і вегетативній нервовій системі містяться також нітратергічні синапси. Їх медіатором є NO. Нітратергічні нерви досить поширені в органах дихальної системи, шлунково-кишковому тракті, сечостатевої системі, матці [49, 59].

На даний час найбільш вивчено eNOS, яка є основною ізоформою NO-синтази нормальної стінки судин, гладеньких м'язів, кардіоміоцитів, тромбоцитів та інших клітин [56, 60]. Встановлено, що за умов фізіологічного спокою цей фермент міститься в плазматичній мембрані клітини і має низьку активність. Його кодує ген із низькою експресією, проте при стресі, хронічній гіпоксії і фізичному навантаженні вона істотно підвищується [21, 56, 60].

Активність eNOS регулюють рівень внутрішньоклітинного Ca^{2+} і його зв'язування з кальмодуліном та фосфорилування тирозину. Оксид азоту починає синтезуватися протягом декількох секунд після надходження будь-якого стимулу, що викликає зростання концентрації кальцію в клітині [49].

До факторів, які стимулюють активність eNOS, належать ті, що впливають або через рецептори, або незалежно від них. Ре-

цепторозалежними чинниками є ацетилхолін, брадикінін, нор-адреналін, ангіотензин II, субстанція P, глутамат, а також ендогенні речовини, які утворюються при агрегації тромбоцитів у безпосередній близькості від ендотеліальної клітини, наприклад тромбін, АТФ і серотонін. До факторів, що не залежать від рецепторів, належать фізичні чинники, зокрема розтягнення судин, напруга зсуву, тобто зміщення крові відносно ендотеліального шару клітин, зміна частоти пульсації кровотоку і концентрація молекулярного кисню [3, 9, 15, 36, 49, 61]. Активацію eNOS і підвищення рівня NO спостерігають також під впливом агоністів кальцію (Ca^{2+} -іонофори, Ca^{2+} -АТФаза) [21].

Існують дані про участь адренокортикотропного гормону в регуляції синтезу NO як неспецифічного механізму довготривалої адаптації організму до різних стресових впливів. У багатьох роботах ідеться про участь інших стероїдних гормонів (статевих) у цьому процесі [62]. Ген ендотеліальної NOS людини містить у своїй структурі нуклеотидні послідовності, що відповідні тим, на які впливають естрогени і стресові агенти. Можливо, вони є регуляторними елементами експресії гена NOS [63]. Встановлено також здатність естрогенів та андрогенів підвищувати експресію мРНК ендотеліальної NOS і, відповідно, збільшувати утворення оксиду азоту [36].

У клітинах, що перебувають у спокої, iNOS зазвичай не визначається, але після індукції з'являється у макрофагах, нейтрофілах, кератиноцитах, фібробластах, хондроцитах, остеокластах, мезангії, клітинах епітелію каналців нирки, ендотелії аферентної артеріоли й інших ниркових судин, клітинах капсули клубочка, м'язових клітинах судинної стінки, серця, матки, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, клітинах Купфера, гепатоцитах, клітинах макро- та мікроглії тощо. Функціональна активність iNOS не залежить від надходження іонів Ca^{2+} у клітину, тому її називають кальцієнезалежною, а активація супроводжується підвищенням генної транскрипції [9, 64, 65]. Індуцибельна NOS синтезує NO у безперервному режимі,

причому незалежно від вмісту кальцію в клітинах, які синтезують NO, і в кількості, що в сотні тисяч разів перевищує концентрацію NO, яку виробляють конститутивні NOS [15].

Індуцибельна NOS з'являється в клітинах зазвичай після індукції бактеріальними ліпополісахаридами, деякими ендотоксинами і цитокінами, такими, як інтерлейкін-1, інтерлейкін-2 (IL-1, IL-2), γ -інтерферон, фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та ін., а також ультрафіолетом, озоном, ніотиновою кислотою, гормонами, які впливають на синтез циклічного аденозинмонофосфату (адреналін, глюкагон) [3, 9, 10].

Також iNOS з'являється в багатьох тканинах під впливом стрес-чинників, у тому числі оксидантів і фізичних навантажень [21, 22, 66, 67]. Однак для міокарда показано наявність її в клітинах за фізіологічних умов [68]. Локалізована iNOS уздовж скорочувальних волокон, у мітохондріях та інших органелах міокарда [21].

Система гіпоталамус – гіпофіз – кора надниркових залоз здатна запобігти активації ще не активованої індуцибельної NOS, але не може зупинити секреції NO, що почалася під впливом вже активованої iNOS [15].

Пік продукування цієї ізоформи NOS досягається, за одними джерелами, через 6 год, за іншими – через 12 год після початку дії індуктора. До цього часу продукування NO, що не залежить від кальцію, досягає рівня, при якому NO починає впливати не тільки на гуанілатциклазу, але і на залізовмісні компоненти дихального ланцюга мітохондрій, аконітазу, рибонуклеотидредуктазу. В результаті у клітинах, які зазнали дії надлишкової кількості NO, порушуються енергетичний обмін і синтез ДНК. В організмі цю здатність оксиду азоту використовують для знищення пухлинних клітин макрофагами [69], які не тільки самі виробляють NO, а й секретують TNF- α , що викликає індукцію NOS у пухлинних та інших клітинах. Активується iNOS при хворобах імунної системи, серцево-судинних захворюваннях, злоякісних захворюваннях [37], гострих і хронічних запаленнях [36, 70].

Встановлено, що ізоформи трансформуючого фактора росту $-\beta 1$, $-\beta 2$ і $-\beta 3$, тромбоцитарний фактор росту, IL-4, IL-8 є сильними інгібіторами синтезу NO. Пригнічення експресії iNOS уперше було показано в культурі макрофагів при інкубації з трансформуючим фактором росту- β , надалі – в мезангіальних клітинах, клітинах гладеньких м'язів судин і кардіоміоцитах [36, 71]. Супресію iNOS виявлено і в кератиноцитах під впливом епідермального фактора росту, в клітинах гладеньких м'язів під впливом тромбоцитарного фактора росту, в нейтрофілах під впливом IL-8, в макрофагах під впливом IL-4 [36]. Вироблення NO може сповільнюватися або припинятися при дії етанолу, глюкокортикостероїдів, індометацину [14, 15, 72].

Таким чином, NO-синтаза є одним із найбільш регульованих у біології ферментів, у зв'язку з чим система генерації NO найчутливіша до змін, що відбуваються в організмі.

Гіпотезу про те, що конститутивна NOS (cNOS) «корисна», а iNOS «шкідлива», було поставлено під сумнів. Так, ряд даних свідчить про те, що підвищення активності cNOS може сприяти розвитку деструктивних змін в організмі й, навпаки, iNOS, індукована NO, може мати захисний ефект при деяких патологічних порушеннях. Під час багатьох досліджень спостерігали участь iNOS у фізіологічному синтезі NO, а також участь eNOS та nNOS у надлишковому синтезі NO при інфекційних, алергічних і аутоімунних захворюваннях. Існує припущення щодо базальної NO-синтетичної активності iNOS та її ролі в регуляції судинного тону [3].

За умов нестачі кофактора тетрагідробіоптерину NOS здатна продукувати O_2^{\bullet} або H_2O_2 [4, 73]. Запропоновано модель, згідно з якою при концентрації тетрагідробіоптерину, набагато нижчій 10^{-9} M, продукується O_2^{\bullet} , від 10^{-9} до 10^{-6} M – пероксинітрит, а при вищій 10^{-6} M – оксид азоту [4]. 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 кофактора і субстрату. Існують роботи про пряме утворення в NOS-реакції нітрит-аніона (NO_2^-) [74], нітрат-аніона (NO_3^-) [4] або пероксинітриту [3, 30].

Встановлено, що клітини не утворюють NO, якщо активність супероксиддисмутази низька [74–76]. Можливо, це явище пов'язане із захистом клітини від надмірною продукування токсичного пероксинітриту, який утворюється в реакції між супероксид аніоном 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 гіперпродукуванню цих метаболітів у тканинах [3, 4, 30, 76].

Утворення оксиду азоту NO-синтазним шляхом прямо залежить від кількості субстрату – L-аргініну. Вміст L-аргініну в клітинах, які синтезують NO, підвищують γ -інтерферон та IL-1 β . Вони прискорюють надходження L-аргініну всередину клітин і збільшують активність аргінінсукцинатліази, що каталізує ресинтез L-аргініну із цитруліну. Інтерлейкіни 4 та 10 підвищують активність аргінази і, тим самим, знижують вміст L-аргініну в клітинах, які синтезують NO [3].

Синтез NO можуть гальмувати різні аналоги L-аргініну – конкурентні інгібітори NOS. При цьому N-омега-циклопорил-L-аргінін є селективним інгібітором cNOS, тоді як аміногуанідин – iNOS [24]. Деякі інші аналоги L-аргініну, такі, як N-монометил-L-аргінін (L-NMMA), N-нітро-L-аргінін метиловий ефір (L-NAME), N-нітро-L-аргінін (L-NNA), здатні гальмувати вироблення NO обома ферментами [9, 77].

З одного боку, тканинна гіпоксія уповільнює NOS-залежний синтез NO з L-аргініну й O_2 , при цьому O_2 є однією з реагуючих речовин у реакції NOS-залежного синтезу NO, з іншого – під впливом гіпоксії підвищується ферментативна активність NOS. Надлишок O_2 (наприклад при гіпербаричній оксигенації) зменшує вміст NO у внутрішньому середовищі організму за рахунок окиснення NO до нітритів і нітратів [78–80].

Таким чином, ферменти синтезу NO слід розглядати як складний ферментний комплекс, що синтезує різні високоактивні сполуки залежно від різного функціонального стану клітини, забезпеченості її коферментами, незамінними амінокислотами, антиоксидантами, киснем тощо.

НЕФЕРМЕНТАТИВНИЙ СИНТЕЗ ОКСИДУ АЗОТУ

Існує декілька NOS-незалежних механізмів утворення NO. Наприклад, ксантиноксидоредуктаза є ферментом, який за умов гіпоксії може виробляти NO шляхом відновлення нітратів і нітритів. Оксид азоту може бути також сформований із харчових нітратів, які у ротовій порожнині за допомогою бактеріальної редуктази перетворюються в нітрити. Анаеробні бактерії здатні утворювати оксид азоту в товстій кишці з використанням нітритів і нітратів як субстратів. Передбачається, що ця реакція здійснюється у молібденовому центрі ферменту, потребує нікотинамідаденіндинуклеотиду як донора електронів і відіграє вазодилаторну роль при гіпоксії, коли NO-синтаза не функціонує, а концентрація нікотинамідаденіндинуклеотиду в тканинах підвищена [3].

За умов гіпоксії можливе також утворення NO, не залежне від NOS, за рахунок реакції між L-аргініном і перекисом водню [80].

Уперетворенні органічних нітратів, нітрозосполук і гідроксиламіну в NO беруть участь глутатіон-S-трансфераза, цитохром P450 і мітохондріальна альдегіддегідрогеназа [4]. За наявності іонів міді або заліза відбуваються генерація NO з нітрозотіолів і окиснення тіолових груп [3, 4, 30].

Ще одним шляхом утворення оксиду азоту в організмі, особливо за умов гіпоксії, є система, пов'язана із взаємодією NO_2^- з дезоксигемоглобіном, який окиснюється до нестабільного метгемоглобіну, а NO_2^- відновлюється до NO. Оксид азоту взаємодіє з відновленим гемоглобіном та утворює стабільні гемоглобінові комплекси Hb – NO, які є більш реакційноздатними, ніж комплекси O_2 з гемом гемоглобіну [6, 21].

Оксид азоту може стабілізуватися для запасання і транспортування шляхом включення його в комплекси, що утворюють депо NO в ендотелії та гладеньких м'язах. Депо NO може зв'язувати надлишок оксиду азоту і, тим самим, попереджувати токсичні ефекти його надмірної кількості. З іншого боку, депо

NO може слугувати додатковим неферментативним джерелом оксиду азоту в разі його дефіциту. Депонування NO відбувається в стінках кровоносних судин і починається при будь-якому підвищенні його концентрації в плазмі крові, а за фізіологічних умов депо NO не виявляють [49, 81].

Основними формами депонування і транспортування NO у живому організмі є S-нітрозотіоли і динітрозольні комплекси заліза [49]. Ці комплекси здатні до взаємоперетворення залежно від рівня в клітині Fe^{2+} , низькомолекулярних тіолів і NO. Мабуть, S-нітрозотіоли є основною транспортною формою NO, що переносить його між клітинами. Потрапляючи в ділянку з підвищеним вмістом негемового заліза і тіолів, S-нітрозотіоли ініціюють утворення динітрозольних комплексів заліза, розпад яких призводить до вивільнення NO. S-нітрозотіоли і динітрозольні комплекси заліза існують у двох формах – високомолекулярній, тобто пов'язаній з білками через їх SH-групи, і низькомолекулярній, яка містить низькомолекулярні тіолові ліганди (цистеїн або відновлений глутатіон). Білкові комплекси набагато стабільніші, ніж низькомолекулярні, їх розглядають як внутрішньоклітинне депо NO [42, 49].

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.

ОСНОВНІ ФУНКЦІЇ ОКСИДУ АЗОТУ В ОРГАНІЗМІ

Оксид азоту не лише є універсальним регулятором фізіологічних і метаболічних процесів в окремій клітині й організмі в цілому, але і характеризується міжклітинними взаємодіями, функціонує як сигнальна молекула практично в усіх органах та тканинах людини і тварин [15, 19]. Його молекула бере участь у більшості фізіологічних і патофізіологічних реакцій. Оксид азоту володіє унікальними властивостями, поєднуючи функції первин-

ного і вторинного месенджера з високою здатністю до дифузії, що забезпечує йому можливість передавати сигнал на достатньо велику відстань від джерела синтезу [82]. При цьому молекула NO може легко проникати через ліпідну і водну фази та взаємодіяти з різноманітними клітинами організму, викликаючи при цьому зміни в їх функціонуванні як на клітинному рівні, так і на рівні органів та систем.

Основною і найбільш вивченою роллю оксиду азоту, яка опосередковує різні його фізіологічні функції, є здатність індукувати вазодилатацію [83–85]. Його вважають локальним тканинним гормоном, що підтримує активне розширення судин, та одним з головних чинників, які регулюють кровотік і контролюють базальний рівень артеріального тиску [9, 86, 87]. Також оксид азоту здатен стимулювати ангиогенез [4], сприяє синтезу ендотеліального фактора росту, гальмує проліферацію та міграцію гладеньком'язових клітин [10], гіпертрофію судин [88], пригнічує синтез позаклітинного матриксу, підтримуючи таким чином нормальну структуру судинної стінки [10].

У серці NO, який виділяють ендотеліальні клітини, забезпечує скорочувальну функцію міокарда, посилюючи релаксацію шлуночків і збільшуючи діастолічне розтягнення. Показано також, що NO, який утворюється всередині кардіоміоцитів, є надзвичайно важливим у формуванні β -адренергічної інотропної і хронотропної відповіді [9].

Оксид азоту також утворюють імунокomпетентні клітини [3]. У процесі фагоцитозу він продукує пероксинітрит, який сприяє загибелі фагоцитованих мікроорганізмів, тобто захищає внутрішнє середовище організму від персистенції мікроорганізмів. Пероксинітрит, легко проникаючи через ліпідний бішар мембран, інгібує дихальний ланцюг, знижує продукування АТФ, а також ушкоджує ДНК [6, 89, 90].

Висока концентрація оксиду азоту, яка виникає при роботі iNOS, викликає цитотоксичну, антибактеріальну, протівірусну, протигрибкову дію, а також активує запальний процес [4, 10]. Показано, що NO, вступаючи в реакцію із залізо- і тіоловмісними

ми ділянками ферментів мітохондріального дихання та реплікації ДНК інфекційних агентів, проявляє пряму бактерицидну дію. Він пригнічує багато вірусних протеїназ і факторів транскрипції, необхідних для вірусної реплікації, а також підсилює протівірусний ефект γ -інтерферону. Оксид азоту зменшує або перешкоджає розмноженню вірусу імунодефіциту людини [10, 91].

Відомо, що NO є посередником у запальному процесі, за допомогою якого посилюється ефект циклооксигенази, що в кінцевому підсумку призводить до збільшення утворення прозапальних ейкозаноїдів [92]. Кожна фаза асептичного запалення асоційована з певними ізоформами NOS. У ранній фазі запальної реакції під дією медіаторів (гістаміну, брадикініну, простагландинів і лейкотрієнів) [93] відбувається стимуляція продукування оксиду азоту за допомогою nNOS. Паралельно посилюється активність eNOS. У клітинах судинного ендотелію NO активує розчинну гуанілатциклазу, що призводить до посиленого утворення цГМФ, який викликає релаксацію гладеньких м'язів судин, збільшуючи судинну проникність [10]. До продукування оксиду азоту в ранній фазі запалення мають відношення cNOS та iNOS. У розвитку пізньої фази запалення бере участь лише оксид азоту, що продукується за допомогою iNOS, яка локалізована в лейкоцитах. У цій фазі запального процесу NO стимулює синтез і вивільнення прозапальних цитокінів – IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, лейкотрієнів, хемокінів, які, у свою чергу, стимулюють міграцію лейкоцитів у вогнище запалення. Синтаза оксиду азоту контролює біосинтез IL-4, IL-10, IL-11 та IL-13, які належать до протизапальних цитокінів [10].

Оксид азоту має також потужну протизапальну дію: гальмує транскрипцію протизапального ядерного фактора (NF- κ B), блокує стимульовану цитокінами експресію адгезивних молекул ендотелію (VCAM-1, E-селектин, MCP) і хемотаксичних пептидів моноцитів [16].

Встановлено, що ендотеліальні клітини за рахунок секреції NO підвищують внутрішньоклітинний рівень цГМФ у тромбоцитах, що сприяє інгібуванню їх адгезії та агрегації [94]. Причому

цей процес здійснюється за принципом негативного зворотного зв'язку, оскільки тромбоцити також мають здатність до синтезу NO і можуть активувати їх агрегацію [9]. Утворений NO попереджує агрегацію шляхом протидії ефектам тромбоксану A2 і серотоніну, які продукуються тромбоцитами. При дефіциті ендотеліального NO цей захисний механізм не працює, і, відповідно, створюються умови, що сприяють вазоконстрикції, тромбозу й ішемії [49, 95].

Ще один дуже важливий аспект фізіологічної ролі NO пов'язаний з його біологічними властивостями як нейротрансмітера [96]. Оксид азоту широко представлений як у центральній, так і периферичній нервовій системі [4, 10, 17, 97, 98]. Він виділяється в постсинаптичних нейронах під впливом нейротрансмітерів, з яких найбільш вивчено глутамат [99]. Відомо, що глутамат, який синтезують пресинаптичні нейрони, стимулює NMDA-рецептори постсинаптичних нейронів, активація яких сприяє зростанню внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , а в подальшому – посиленню активності pNOS, що в кінцевому підсумку призводить до підвищення синтезу NO [10, 99]. Оксид азоту специфічно не зв'язується з рецепторами постсинаптичної мембрани, як у випадках із класичними нейротрансмітерами, але він дифундує в інші ділянки, включаючи пресинаптичні нейрони (тобто діє як ретроградний месенджер) та інші суміжні нейрони і гліальні клітини. Водночас встановлено, що NO може відігравати роль нейротрансмітера, опосередковуючи ефекти так званих неадренергічних нехолінергічних нейронів (NANC-нейронів), які можуть становити третій тип нервової системи [10, 96]. Ці нейрони ще називають ніттергічними, і їх описано в серці, травній системі та дихальних шляхах, де вони іннервують як судинну, так і позасудинну гладеньку мускулатуру [96]. Стимуляція NANC-нейронів призводить до біосинтезу і виділення ними NO, який за допомогою цГМФ викликає, наприклад, бронходилатацію [24], глибоку релаксацію артеріальних судин, адаптивну релаксацію шлунка, гладеньких м'язів нижньої частини стравоходу та гладеньких м'язів дванадцятипалої кишки, а також

циркулярних м'язів тонкої кишки, що забезпечує перистальтику і пересування харчових мас уздовж кишечника [10, 100, 101].

Також nNOS регулює ріст і диференціювання клітин ЦНС та, ймовірно, їх відновлення після локальних ішемічних ушкоджень головного мозку [4, 10]. Оксид азоту бере участь у процесах довготривалої синаптичної потенціації, пов'язаної з утворенням пам'яті. Таким чином, у розумовій діяльності оксид азоту є і безпосереднім учасником, і непрямим регулятором [4, 10, 36, 92].

Оксид азоту відіграє важливу роль у регуляції функцій дихальної системи. У здорових дітей і дорослих у синтезі ендогенного NO переважно беруть участь верхні дихальні шляхи. При цьому в носовій порожнині продукується понад 90 % NO, з них 50–70 % автоінгалюється і потрапляє в легені. Нижні дихальні шляхи також беруть участь в утворенні NO, але в повітрі з цих шляхів газу значно менше, ніж у повітрі з носової і ротової порожнин [24]. Вважають, що утворений конститутивно верхніми дихальними шляхами NO необхідний для підтримки їх прохідності. Встановлено, що порушення продукування та/або руйнування NO має значення при виникненні гіперреактивності дихальних шляхів у патогенезі бронхіальної астми [9]. У легенях NO утворюється під впливом sNOS в ендотеліальних клітинах легеневих артерій і вен, в інгібіторних NANC-нейронах. У ряді клітин, наявних у легенях і здатних виробляти NO, включаючи макрофаги, нейтрофіли, гладенькі клітини, ендотеліальні клітини, епітеліальні клітини, клітини гладеньких м'язів і, можливо, інші клітини, експресується iNOS [9]. Активні радикали азоту збільшують продукування муцину й епітеліального слизу, прискорюють рух війок миготливого епітелію, індукують активність апікальних аніонних і базолатеральних калієвих каналів епітеліоцитів, сприяючи механічній елімінації інфекційних агентів [9, 102, 103]. Доведено також важливу роль оксиду азоту в розвитку запальних захворювань дихальних шляхів, зокрема при пневмонії [104, 105].

Відомо, що в різних відділах нирки представлені всі три ізоформи NOS, і NO, що продукується з їх участю, відіграє одну

з ключових ролей в її фізіології [106–108]. Як було нещодавно встановлено, NO є важливим регулятором ниркової гемодинаміки та гломерулярної фільтрації [109], пригнічує транспортування натрію і підвищує його екскрецію [9, 110]. Він опосередковує дилатацію ниркових судин і, відповідно, збільшує діурез та натрійурез [49].

Отримані дані про значні зміни у продукуванні NO при стресі й адаптації до різних чинників дозволили припустити його важливу роль у стресових і адаптивних відповідях організму. Висунуто гіпотезу про те, що NO бере участь у регуляції стрес-реакції, обмежуючи її надмірну активацію та ушкоджувальні ефекти як на центральному, так і на периферичному рівнях. Оксид азоту модулює секрецію основних гіпофізарних стрес-гормонів, таких, як пролактин, лютеїнізуючий гормон, вазопресин і гормон росту. Гальмування активності nNOS сприяє збільшенню концентрації вазопресину й окситоцину [10].

Оксид азоту обмежує викид адренергічних медіаторів на рівні як надниркових залоз [111], так і нервових закінчень [36, 40]. Аксони NO-ергічних нейронів надниркових залоз контактують із хромафінними клітинами, що продукують катехоламіни. Оксид азоту виділяється одночасно з норадреналіном. У невеликій концентрації NO пригнічує вивільнення катехоламінів з надниркових залоз і симпатичних нервових закінчень, приводячи до обмеження стрес-реакції [10].

Оксид азоту, впливаючи на мітохондріальне дихання, здатний індукувати процес апоптозу в деяких типах клітин, включаючи макрофаги, тимоцити, Т-лімфоцити, клітини мієлоїдного ряду, нейрони та ін. [3]. Його нетоксичні рівні володіють вираженою антиапоптичною активністю на інші клітини, ймовірно, за рахунок безпосереднього нітрузування внутрішньоклітинних цистеїнових протеаз (каспаз-3, -8) та інших проапоптичних білків [10].

Один із захисних ефектів NO пов'язаний із його здатністю збільшувати активність антиоксидантних ферментів [41] і експресію генів, що їх кодують [112]. Крім того, сама молекула NO має антиоксидантні властивості. Ці механізми можуть лежати в

основі обмеження активації вільнорадикального окиснення при стресі [15, 36].

Цитотоксичні властивості NO можуть проявлятися при його взаємодії із супероксидним радикалом, внаслідок чого формуються такі високоактивні окисники, як пероксинітрит та гідроксильний радикал [30, 76, 113].

Можливість іонізації NO з утворенням катіона нітрозонію (NO^+) вказує на його властивості як відновника. Спектр речовин, щодо яких оксид азоту проявляє відновні властивості, не значний. До них належать молекулярний кисень (O_2), озон (O_3), супероксид аніон, молекулярний фтор. Можливість іонізації NO вказує на його властивості як окиснювача. Стосовно більшості біоорганічних сполук він зазвичай поводить себе як окиснювач [3, 4, 83]. Шляхи реалізації основних функцій оксиду азоту в організмі наведено на рисунку 2.

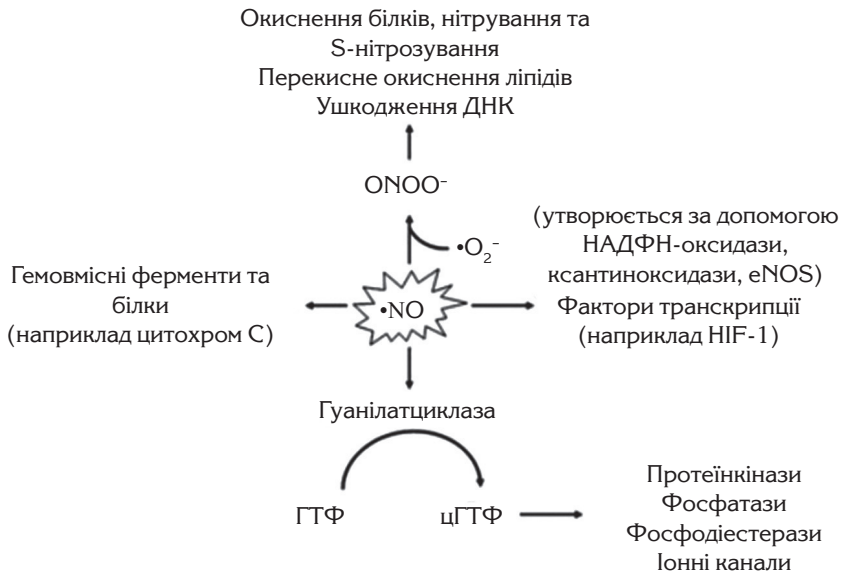


Рис. 2. Основні шляхи реалізації дії оксиду азоту в організмі [58].

Примітка. ГТФ – гуанозинтрифосфат; цГТФ – циклічний гуанозинтрифосфат.

Таким чином, NO, який продукують різні ізоформи NOS, впливає на численні фізіологічні процеси в організмі. Очевидно, подальше вивчення ролі NO в нормі та при патології приведе до поглиблення знань про патогенез хвороб, а отже, і до появи нових методів їх терапії.

ПРИЧИНИ ТА НАСЛІДКИ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ В ОРГАНІЗМІ

З огляду на важливість оксиду азоту у функціонуванні організму, зниження його кількості може негативно вплинути на перебіг багатьох життєво важливих процесів.

До зменшення кількості NO часто призводить дисбаланс між його синтезом та руйнуванням. Також важливим є зниження чутливості тканин до оксиду азоту, що спричиняє відносну його недостатність. Можливі механізми зменшення рівня оксиду азоту є багатофакторними та характеризуються різною етіологією [1]. Серед основних причин варто виділити:

1. Зниження експресії NOS.

Експресія eNOS може бути знижена через зменшену трансскрипцію та/або індуковану цитокінами чи ліпідами нестійкість мРНК eNOS [33], що погіршує вивільнення NO [1].

2. Поліморфізм генів NOS.

Поліморфізм генів eNOS, такий, як Glu298 → Asp, може знижувати активність ферментів та базальне продукування NO. Ця заміна відповідає за значну частоту дисфункції ендотелію, артеріальної гіпертензії, вазоспастичної стенокардії, ішемічної хвороби серця та серцево-судинної смертності [114].

3. Підвищення активності аргінази.

Дефіцит L-аргініну може виникати при посиленому його метаболізмі. Аргіназа гідролізує L-аргінін, тим самим знижуючи активність eNOS, конкуруючи за L-аргінін [115].

4. Асиметричний диметиларгінін.

Ендогенно утворені конкурентні інгібітори L-аргініну, такі, як асиметричний диметиларгінін та N-монометиларгінін, можуть

спричинити відносний дефіцит природного субстрату для NOS, тим самим зменшуючи утворення NO [1, 46, 116].

5. Зниження доступності кофакторів NOS.

Дефіцит тетрагідробіоптерину роз'єднує NOS, тим самим зменшуючи утворення NO і збільшуючи продукування вільних радикалів [1, 46].

6. Окиснювальний стрес.

Супероксид поглинає NO з утворенням пероксинітриду та інших прооксидантів [116]. Мієлопероксидаза каталітично утилізує NO. Окиснені ліпопротеїни низької щільності інактивують NO безпосередньо і зменшують його вивільнення [117]. Окиснювальний стрес також пригнічує активність NOS [1].

7. Запальні процеси.

Запалення знижує біодоступність NO [118]. Також біологічно активні сполуки, що утворюються при запаленні, такі, як TNF- α , ангіотензин II, ендотелін-1, Rho-кіназа та інші запальні цитокіни, можуть пригнічувати активність синтази оксиду азоту, збільшують активність вільнорадикального окиснення та зменшують біодоступність NO [1, 46, 119, 120].

8. Глюкокортикоїди.

Стресова активація кортизолу суттєво знижує експресію NOS залежно від дози та зменшує вивільнення NO, спричинене агоністами. Глюкокортикоїди також погіршують синтез тетрагідробіоптерину [1].

9. Резистентність до інсуліну.

Резистентність до інсуліну викликає порушення внутрішньоклітинної передачі сигналу, що знижує біодоступність NO [121].

10. Низька фізична активність.

Фізична бездіяльність пов'язана з низьким рівнем кровотоку в тканинах, низькою напругою зсуву і стазом крові. Тривалий відпочинок зменшує експресію eNOS та погіршує ендотелієзалежну вазодилатацію [122].

11. Старіння клітин.

Клітини, що старіють, є прозапальними, прооксидантними та інсулінорезистентними. З віком старіння клітин стає основною причиною порушення біодоступності NO [1].

Зниження фізіологічної ролі оксиду азоту є важливою патогенетичною ланкою багатьох патологічних процесів, таких, як ендотеліальна дисфункція, гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця та інші захворювання серця, метаболічний синдром та інсулінорезистентність, атеросклероз, еректильна дисфункція, хронічні запальні процеси тощо, що може свідчити про поліфункціональність цієї молекули, а вплив на його продукування може стати важливою мішенню у лікуванні багатьох захворювань.

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ОКСИДУ АЗОТУ В ОРГАНІЗМІ ПРИ ЙОГО НАДМІРНИЙ КІЛЬКОСТІ

Слід особливо підкреслити, що на даний час усе більше почали говорити про поліфункціональність дії NO, яка іноді має протилежний характер [36]. Окрім регуляторної і захисної дії, NO може посилювати процеси перекисного окиснення ліпідів у мембранах клітин, викликати вазоконстрикцію, індукувати апоптозу загибель клітин [14, 123]. Для NO характерна також і мутагенна дія [15, 72]. Умови, за яких захисна дія NO переходить у шкідливу, недостатньо зрозумілі. Множинність його ефектів можна пояснити наявністю великої кількості продуктів метаболізму в циклі оксиду азоту (NO_2^- , NO_3^- , NO^+ , NO^- , NO_2^{\cdot} -радикал та ін.), які володіють різними біологічними ефектами [14, 15].

Описано досить багато небажаних ефектів оксиду азоту. Відповідно до сучасних уявлень, більшість з них зумовлена його гіперпродукуванням та утворенням найсильнішого окиснювального агента – пероксинітриту. Пероксинітрит є інтегральною ланкою, що об'єднує дві системи активних низькомолекулярних агентів, які виникають у клітинах і тканинах, – NO й активних форм кисню [15, 59, 49]. Пероксинітрит викликає ушкодження білків і ліпідів клітинних мембран, ушкоджує судинний ендотелій, збільшує агрегацію тромбоцитів, бере участь у процесах ендотоксемії, гострому легеневому ушкодженні при респіраторному дистрес-синдромі [9, 24]. При цьому NO легко проходить

через зовнішню і внутрішню мембрани клітин та, опинившись усередині клітини, ушкоджує ДНК клітини-мішені шляхом її дезамінування [124], а також інгібування рибонуклеотидредуктази [125], яка регулює швидкість реплікації ДНК. Крім того, NO інактивує гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу, блокуючи цим гліколітичний синтез АТФ, і пригнічує електронний транспорт у мітохондріях [9, 18].

Пролонгована в часі висока концентрація NO може призвести до порушення балансу активності внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Активні радикали азоту активують або пригнічують білки іонних каналів, ядерні фактори транскрипції, кіназу, каспазу, металопротеїнази, метилтрансферази, фосфодіестерази [10].

У високій концентрації оксид азоту має цитотоксичну або цитостатичну дію на будь-яку клітину, не диференціюючи, якою вона є – нормальною клітиною господаря, пухлинною клітиною або макрофагом [14, 50]. Період напіврозпаду молекули NO обчислюють секундами, тому її дія поширюється тільки на прилеглі клітини [50]. Встановлено, що хронічний надлишок NO в організмі призводить до розвитку аутоімунних захворювань [15, 50].

Показано, що у високій концентрації NO індукує апоптоз клітин певного типу: макрофагів, тимоцитів, клітин острівців підшлункової залози і деяких нейронів. Ушкодження ДНК активними радикалами азоту призводить до накопичення білка p53, яке вважають індикатором NO-опосередкованого апоптозу [10, 88].

Різде гіперпродукування NO – частий супутник тяжкого перебігу гострих терапевтичних, хірургічних та інфекційних захворювань [50]. Водночас сам NO, надмірно накопичуючись у клітині, може викликати ушкодження ДНК і мати прозапальний ефект при ендотоксемії, септичному шоці, гострому панкреатиті, запальних захворюваннях легень [15, 24, 105, 126, 127].

Збільшення концентрації NO є однією з патогенетичних ланок різних видів шоку [50]. Доведено, що прогресивне зниження артеріального тиску при затяжному інфекційно-токсичному шоці зумовлене підвищеною секрецією оксиду азоту в результа-

ті експресії індуцибельної NOS під впливом запальних стимулів [128, 129]. При цьому наголошується на рефрактерності навіть до великих доз вазоконстрикторів, проте доведено, що відразу ж після внутрішньовенного введення інгібіторів NO артеріальний тиск у таких хворих підвищується [15, 129]. Аналогічну ситуацію спостерігають і при геморагічному шоці [130].

Також у кардіоміоцитах хворих на дилатаційну кардіоміопатію було виявлено індуцибельну NOS, якої у здорових кардіоміоцитах немає [15, 131]. Під час експериментальних досліджень спостерігали негативну хронотропну дію NO на міокард [132]. Підвищений вміст NO у крові є, мабуть, однією з причин порушення скорочувальної функції серця при кардіоміопатії, міокардиті та інфаркті міокарда [133, 134].

Відомо, що місцеві судинні реакції, викликані атеросклерозом і руйнуванням ендотелію, також є результатом гіперпродукування оксиду азоту внаслідок експресії індуцибельної NOS [15, 128].

#

Наведені дані вказують на те, що як дефіцит, так і надлишок оксиду азоту сприяють виникненню найрізноманітнішої патології. Це свідчить про надзвичайну складність функціонування системи оксиду азоту в організмі, роль якої залежить від багатьох регуляторних чинників та яка проявляє кардинально різний вплив на клітини і весь організм. Тому вивчення механізмів організації роботи системи NO є надзвичайно важливим для розуміння процесів розвитку патологічних процесів, у тому числі й патології шлунково-кишкового тракту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Levine A. B. Characterization of the Role of Nitric Oxide and Its Clinical Applications / A. B. Levine, D. Punihale, T. B. Levine // *Cardiology*. – 2012. – Vol. 122, No. 1. – P. 55–68.
2. Marsh N. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology / N. Marsh, A. Marsh // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2000. – Vol. 27, Issue 4. – P. 313–319.
3. Oleshchuk O. M. The value of the nitric oxide system in the functioning of the stomach in norm and pathology Summary / O. M. Oleshchuk, A. V. Chornomydz // *Med. Clin. Chem.* – 2016. – Vol. 18, No. 2 (67). – P. 84–95.
4. Проблема оксиду азоту в неврології : монографія / [В. О. Малахов, Г. М. Завгородня, В. С. Личко та ін.]. – Суми : Вид-во СумДПУ ім. А. С. Макаренка, 2009. – 242 с.
5. Woolum J. C. Electron spin resonance of ironnitric oxide complexes with amino acids, peptides and proteins / J. C. Woolum, E. Tiezzi, B. Commoner // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1968. – Vol. 160, Issue 3. – P. 311–320.
6. Сучасні уявлення про NO-регулюючу систему (огляд літератури) / Л. Г. Нетюхайло, Л. К. Ішейкіна, Я. О. Басараб, С. В. Харченко // *Молодий вчений*. – 2015. – № 1 (2). – С. 156–158.
7. Ивашкин В. Т. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
8. Furchgott R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of vascular smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. W. Zawadzki // *Nature*. – 1980. – Vol. 286. – P. 373–376.
9. Малкоч А. В. Физиологическая роль оксида азота в организме (Часть 1) / А. В. Малкоч, В. Г. Майданник, Э. Г. Курбанова // *Нефрология и диализ*. – 2000. – Т. 2, № 1–2. – С. 65–75.
10. Кузнецова В. Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия [Электронный ресурс] / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 4. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21037>.
11. The Nobel Prize in Physiology or Medicine. Nobelprize.org. [Electronic resource]. – 2012. – Access mode : http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/.

12. Фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему як основи патогенетичного лікування її захворювань / О. О. Мойбенко, В. Ф. Сагач, М. М. Ткаченко [та ін.] // Фізіол. журн. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 11–30.
13. Ванин А. Ф. Оксид азота и его обнаружение в биосистемах методом электронного парамагнитного резонанса / А. Ф. Ванин // Успехи физ. наук. – 2000. – Т. 170, № 4. – С. 455–458.
14. Меньшикова Е. Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. П. Реутов // Биохимия. – 2000. – Т. 65, вып. 4. – С. 485–503.
15. Паршина С. С. Биологические эффекты оксида азота в развитии кардиоваскулярной патологии как основа применения терагерцовой терапии / С. С. Паршина, Т. Н. Афанасьева, В. Д. Тупикин // Бюлл. мед. интернет-конференций. – 2012. – Т. 2, № 6. – С. 446–452.
16. Голдовская Л. Ф. Химия окружающей среды : учеб. для вузов / Л. Ф. Голдовская. – М. : Мир, 2005. – 296 с.
17. Салей А. П. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения / А. П. Салей, М. И. Рецкий // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Серия «Химия, биология, фармация». – 2003. – № 1. – С. 75–80.
18. Lowenstein C. J. Nitric oxide: a physiologic messengers / C. J. Lowenstein, J. L. Dinerman, S. H. Snyder // Ann. Intern. Med. – 1994. – Vol. 120. – P. 227–237.
19. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43. – P. 109–142.
20. Покровский В. И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В. И. Покровский, Н. А. Виноградов // Тер. арх. – 2005. – Т. 77, № 1. – С. 82–87.
21. Осипенко А. Роль системы оксида азота в процессах адаптации организма к физическим нагрузкам / А. Осипенко // Наука в олимпийском спорте. – 2014. – № 1. – С. 23–30.
22. Леженко Г. О. Роль оксиду азоту в перебігу муковісцидозу в дітей / Г. О. Леженко, О. Є. Пашкова // Дитячий лікар. – 2011. – № 5. – С. 27–31.
23. Miclescu A. Nitric oxide and pain: «Something old, something new» / A. Miclescu, T. Gordh // Acta Anaesthesiol. Scandinavica. – 2009. – Vol. 53, Issue 9. – P. 1107–1120.

24. Невзорова В. А. Роль окиси азота в регуляции легочных функций / В. А. Невзорова, М. В. Зуга, Б. И. Гельцер // Тер. арх. – 1997. – Т. 69, № 3. – С. 68–73.
25. Башкатова В. Г. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата / В. Г. Башкатова, К. С. Раевский // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 1020–1028.
26. Корда М. М. Роль оксиду азоту в патогенезі ураження печінки ксенобіотиками / М. М. Корда, Т. Я. Ярошенко // Мед. хімія. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 74–80.
27. Indexes of nitric oxide system in experimental antiphospholipid syndrome / O. Z. Yaremchuk, K. A. Posokhova, I. P. Kuzmak [et al.] // Ukr. Biochem. J. – 2020. – Vol. 92, Issue 1. – P. 75–83.
28. Марков Х. М. L-аргинин – оксид азота в терапии болезней сердца и сосудов / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 6. – С. 87–95.
29. Дубинина В. Г. Оксид азота у женщин репродуктивного возраста с гиперпластическими процессами эндометрия / В. Г. Дубинина, А. И. Рыбин // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 77–79.
30. Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // Physiol. Rev. – 2007. – No. 87. – P. 315–424.
31. Заболотний Д. І. Оксид азоту в розвитку і прогресуванні алергічного риніту / Д. І. Заболотний, М. І. Дерев'яно // Ринологія. – 2010. – № 3. – С. 55–61.
32. Сепиашвили Р. И. Оксид азота при астме и различных формах иммунопатологии / Р. И. Сепиашвили, М. Г. Шубич, В. Б. Карпюк // Астма. – 2001. – Т. 2, № 2. – С. 5–14.
33. Determination of arginase activity of macrofages: A micromethod / I. M. Corraliza, M. L. Campo, G. Soler [et al.] // J. Immunol. Methods. – 1994. – Vol. 174. – P. 1–2.
34. Северина И. С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов / И. С. Северина // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – № 3. – С. 230–235.
35. Brune V. Activation of a cytosolic ADP – ribosyltransferase by nitric oxide – generating agents / V. Brune, E. Lepetina // J. Biol. Chem. – 1989. – Vol. 264. – P. 8455.
36. Биологическая роль оксида азота при сахарном диабете / О. Н. Бондаренко, Г. Р. Галстян, М. Б. Анциферов [и др.] // Сахарный диабет. – 2002. – Т. 5, № 2. – С. 56–63.

37. Маеда Х. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке / Х. Маеда, Т. Акаике // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 1007–1019.
38. Determination of arginase activity in macrophages: a micrometod / I. M. Corraliza, M. L. Campo, G. Soler, M. Modolell // J. Immunol. Methods. – 1994. – Vol. 174. – P. 1–2.
39. Hibbs J. B. L-arginin is required for expression of the activated macrophage effector mechanism causing selectiv metabolic inhibition in target cells / J. B. Hibbs, Z. Varvin, R. R. Taintor // J. Immunol. – 1987. – Vol. 138. – P. 550–565.
40. Aruoma O. I. Free radicals and antioxidant strategies in sports / O. I. Aruoma // J. Nutr. Biochem. – 1994. – Vol. 5, No. 8. – P. 370–381.
41. Oxidative chemistry of peroxyntirite / J. S. Beckman, J. Chen, H. Ischiropoulos, J. P. Grow // Methods Enzymol. – 1994. – Vol. 233. – P. 229–240.
42. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 924–938.
43. Малышев И. Ю. Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма / И. Ю. Малышев // Росс. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 1. – С. 49–55.
44. Механизмы передачи сигнала оксидант-оксид азота в сосудистой ткани / М. С. Волин, К. А. Дэвидсон, П. М. Камински [и др.] // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 958–996.
45. Голубев А. Г. Окись азота (NO) в ЦНС / А. Г. Голубев // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1994. – Т. 117, № 2. – С. 2.
46. Physiology and pathophysiology of vascular signaling controlled by guanosine 3',5'-cyclic monophosphate-dependent protein kinase / T. Munzel, R. Feil, A. Mulsch [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108, No. 18. – P. 2172–2183.
47. S-Nitrosylation in cardiovascular signaling / B. Lima, M. T. Forrester, D. T. Hess, J. S. Stamler // Circ. Res. – 2010. – Vol. 106, No. 4. – P. 633–646.
48. Депонирование оксида азота как фактор адаптационной защиты / Б. В. Смирин, Д. А. Покидышев, И. Ю. Малышев [и др.] // Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 4. – С. 447–454.
49. Манухина Е. Б. Роль оксида азота в развитии и предупреждении дисфункции эндотелия / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев // Вестн. Витебск. гос. мед. ун-та. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 5–17.

50. Виноградов Н. А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме / Н. А. Виноградов // Антибиотики и химиотерапия. – 1998. – Т. 2, № 43. – С. 24–29.
51. S-nitrosohaemoglobin: a dynamic activity of blood involved in vascular control / L. Jia, C. Bonaventura, J. Bonaventura, J. S. Stamler // Nature. – 1996. – Vol. 380. – P. 221–226.
52. Lundberg J. O. Nitric oxide metabolites and cardiovascular disease. Markers, mediators, or both? / J. O. Lundberg // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47, No. 3. – P. 580–581.
53. Куандыкова Г. Т. Источники и пути образования оксида азота в организме [Электронный ресурс] / Г. Т. Куандыкова, Л. О. Укибаева, Р. Т. Куандыкова // Наука и технологии: шаг в будущее : материалы конф. – 2015. – Режим доступа : http://www.rusnauka.com/8_NTSB_2015/Biologia/8_188614.doc.htm.
54. Protein interactions with nitric oxide synthases: controlling the right time, the right place, and the right amount of nitric oxide / B. C. Kone, T. Kunczewicz, W. Zhang, Z. Y. Yu // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2003. – Vol. 285, Issue 2. – F178–F190.
55. Rajapakse N. W. Role of L-arginine in nitric oxide production in health and hypertension / N. W. Rajapakse, D. L. Mattson // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2009. – Vol. 36, Issue 3. – P. 249–255.
56. Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х. М. Марков // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32, № 3. – С. 49–65.
57. Бондарь Т. Н. Система L-аргинин/оксид азота и иммунитет / Т. Н. Бондарь // Эксперим. і клініч. медицина. – 2009. – № 3. – С. 4–8.
58. Hegyi P. The role of nitric oxide in the physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas / P. Hegyi, Z. Jr. Rakonczay // Antioxid. Redox Signal. – 2011. – Vol. 15, Issue 10. – P. 2723–2741.
59. Ванин А. Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований / А. Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 867–869.
60. Tschakovsky M. E. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise / M. E. Tschakovsky, M. J. Joyner // Appl. Physiol. Nutr. Metab. – 2008. – Vol. 33, No. 1. – P. 151–160.
61. Förstermann U. Expressional control of the constitutive isoforms of nitric oxide synthase (NOS I and NOS III) / U. Förstermann, J.-P. Bossel, H. Kleinert // FASEB J. – 1998. – Vol. 12. – P. 773–790.
62. Riedel M. Direct effects of estrogens on the vascular tone: characterisation and clinical importance / M. Riedel, A. Mugge // Zeitschrift Kardiolog. – 1994. – Vol. 83, No. 10. – P. 768–774.

63. Weiner C. Regulation of NO-synthase by sex hormones / C. Weiner, S. Baylis // *Endothelium* (suppl.). – 1993. – Vol. 1. – P. 3.
64. Busse R. Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells / R. Busse, A. Mulsch // *FEBS Lett.* – 1990. – Vol. 275, Issues 1–2. – P. 87–90.
65. Nitric oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning and function / U. Forstermann, E. I. Closs, J. S. Pollock [et al.] / *Hypertension.* – 1994. – Vol. 23, No. 6. – P. 1121–1131.
66. Синтез оксиду азоту у період довгострокової адаптації до інтенсивної м'язової роботи у спортсменок / Н. В. Богдановська, Г. М. Святодуч, А. В. Коцюруба [та ін.] // *Фізіол. журн.* – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 94–99.
67. Alderton W. K. Nitric oxide synthase: structure, function and inhibition / W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 357. – P. 593–615.
68. Inducible nitric oxide synthase in the miocard / I. Buchwalow, W. Schulze, Karczewski [et al.] // *Mol. Cell. Biochem.* – 2001. – Vol. 217, No. 1/2. – P. 73–82.
69. Induction of NOS is a necessary precondition for expression of tumor necrosis factor-independent tumoricidal activity by activated macrophages / R. Keller, S. Bassetti, R. Keist [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1992. – Vol. 184, No. 3. – P. 1364–1371.
70. Immunohistochemistry in the identification of nitric oxide synthase isoenzymes in myocardial infarction / S. M. Wildhirt, R. R. Dudec, H. Suzuki [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1995. – Vol. 29, Issue 4. – P. 526–531.
71. Ketteler M. Cytokines and L-arginine in renal injury and repair / M. Ketteler, W. A. Border, N. A. Noble // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267, No. 2. – P. F197–F207.
72. Тэйлор Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тэйлор, Л. Х. Аларсон, Т. Р. Биллиар // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 905–923.
73. Cosentino F. Tetrahydrobiopterin and endothelial nitric oxide synthase activity / F. Cosentino, T. F. Lüscher // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 3, Issue 2. – P. 274–278.
74. Механизмы передачи сигнала оксидант – оксид азота в сосудистой ткани / М. С. Волин, К. А. Дэвидсон, П. М. Камински [и др.] // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 958–965.
75. 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. – P. 211–215.

76. 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. биологии и медицины. – 2000. – № 7. – С. 6–9.
77. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo / D. D. Rees, R. M. J. Palmer, R. Schulz [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 1990. – Vol. 101, Issue 3. – P. 746–752.
78. 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. – Vol. 81, Issue 6. – P. 961–966.
79. Ghosh D. K. Nitric oxide synthases: domain structure and alignment in enzyme function and control / D. K. Ghosh, J. C. Salerno // Front. Biosci. – 2003. – Vol. 8. – P. 193–209.
80. Moncada S. Nitric Oxide: biology, pathophysiology and pharmacology / S. Moncada, R. M. J. Palmer, E. A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43, Issue 2. – P. 109–142.
81. Манухина Е. Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е. Б. Манухина, И. Ю. Малышев, Ю. В. Архипенко // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16–21.
82. Метельская В. А. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Лаб. медицина. – 2005. – № 7. – С. 19–24.
83. Ремизова М. И. Роль оксида азота в норме и при патологии / М. И. Ремизова // Вестн. службы крови России. – 2000. – № 2. – С. 53–57.
84. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation / K. Cosby, K. S. Partovi, J. H. Grawford [et al.] // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 1498–1505.
85. Nitric Oxide: Role in Human Biology / N. Omer, A. Rohilla, S. Rohilla, A. Kushnour // Int. J. Pharm. Sciences Drug Res. – 2012. – Vol. 4, Issue 2. – P. 105–109.
86. Nitric oxide and the renin angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat / M. Charbit, I. Blazy, J. Gogusev [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 1997. – Vol. 11, No. 5. – P. 617–622.
87. Umans J. G. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / J. G. Umans, R. Levi // Ann. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 771–790.
88. Абатуров А. Е. Роль монооксида азота в неспецифической защите респираторного тракта / А. Е. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2009. – № 1. – С. 16.

89. Сосунов А. А. Оксид азота как межклеточный посредник / А. А. Сосунов // Соросовский образовательный журн. – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 27–34.
90. Cantu-Medellin N. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: Insights regarding where, when and how / N. Cantu-Medellin, E. E. Kelley // Nitric Oxide. – 2013. – Vol. 34. – P. 19–26.
91. Torre D. Role of nitric oxide in HIV-1 infection: friend or foe? / D. Torre, A. Pugliese, F. Speranza // Lancet Infect. Dis. – 2003. – No. 3. – P. 128–129.
92. Сомова Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плехова // Вестн. ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77–80.
93. Tomomi G. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress / G. Tomomi, M. Masataka // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26, No. 7. – P. 1439–1446.
94. Radomski M. W. An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation / M. W. Radomski, R. M. Palmer, S. Moncada // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87. – P. 5193–5197.
95. Atherosclerosis and the twofaces of endothelial nitric oxide synthase / R. F. Wever, T. F. Luscher, F. Consentino, T. J. Rabelink // Circulation. – 1998. – Vol. 97, No. 1. – P. 108–112.
96. Rand M. J. Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission / M. J. Rand, C. G. Li // Ann. Rev. Physiol. – 1995. – Vol. 57. – P. 659–682.
97. Волошин Л. В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / Л. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя. – Харьков : Харьк. мед. акад. последипломного образования, 2006. – 92 с.
98. Сиянченко О. В. Оксид азота в терапевтической практике / О. В. Сиянченко, Т. В. Звягина. – Донецк : ООО «Юго-Восток Лтд.», 2001. – 258 с.
99. Zhang J. Nitric oxide in the nervous system / J. Zhang, S. H. Snyder // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 1995. – Vol. 35. – P. 213–233.
100. Grinder J. R. Interplay of VIP and nitric oxide in regulation of the descending relaxation phase of peristalsis / J. R. Grinder // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 264. – P. G334–G340.
101. Konturek S. K. Role of nitric oxide in the digestive systems / S. K. Konturek, P. Ch. Konturek // Digestion. – 1995. – Vol. 56, No. 1. – P. 1–13.
102. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system / F. L. Ricciardolo, P. J. Sterk, B. Gaston, G. Folkerts // Physiol. Rev. – 2004. – Vol. 84, Issue 3. – P. 731–765.

103. Physiology of nitric oxide in the respiratory system / M. Antosova, D. Mokra, L. Pepucha [et al.] // *Physiol. Res.* – 2017. – Vol. 66 (Suppl. 2). – P. S159–S172.
104. Федорців О. Є. Діагностичне значення визначення маркерів ендотеліальної дисфункції в перебігу гострої позалікарняної пневмонії у дітей / О. Є. Федорців, І. Б. Чорномидз // *Современная педиатрия.* – 2011. – № 1. – С. 34–36.
105. Федорців О. Є. Значення маркерів ендотеліальної дисфункції у діагностиці та прогнозуванні розвитку ускладнень позалікарняної пневмонії у дітей / О. Є. Федорців, О. Я. Волошин, І. Б. Чорномидз // *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.* – 2014. – № 1. – С. 35–38.
106. Bachmann S. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization, and function / S. Bachmann, P. Mundel // *Am. J. Kidney Dis.* – 1994. – Vol. 24. – P. 112–129.
107. Nitric oxide: from molecular biology to clinical nephrology / A. Friedman, T. Brewer, L. Feld [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 1998. – Vol. 12, No. 6. – P. 504–511.
108. Nitric oxide in the developing kidney / M. J. Solhaug, L. D. Ballevre, J.-P. Guignard [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 1996. – Vol. 10, No. 4. – P. 529–539.
109. Sigmon D. H. Degree of renal artery stenosis alters nitric oxide regulation of renal hemodynamics / D. H. Sigmon, W. H. Beierwaltes // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1994. – Vol. 5, Issue 6. – P. 1369–1377.
110. Stoos B. A. Endothelial-derived nitric oxide sodium transport by affecting apical membrane channels in cultured collecting duct cells / B. A. Stoos, O. A. Carretero, J. L. Garvin // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1994. – Vol. 4, Issue 11. – P. 1855–1860.
111. Effects of nitric oxide inhalation on platelet function during systemic inhibition of endogenous NO production by L-NMMA / J. Albert, H. Wallen, N. Li [et al.] // *Second International Congress (Stockholm, August 29–30, 1997).* – Stockholm, 1997. – P. 53.
112. Усиление синтеза оксида азота в стенке аорты при экспериментальном инфаркте миокарда / А. Ф. Ванин, Е. Б. Манухина, А. В. Лапшин, Ф. З. Меерсон // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* – 1993. – № 8. – С. 142–144.
113. 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. – Vol. 40, Issue 3. – P. 527–534.

114. Evidence for association of a common variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (Glu298 → Asp polymorphism) to the presence, extent, and severity of coronary artery disease / M. G. Colombo, M. G. Andreassi, U. Paradossi [et al.] // *Heart*. – 2002. – Vol. 87, Issue 6. – P. 525–528.
115. Diabetes-induced coronary vascular dysfunction involves increased arginase activity / M. J. Romero, D. H. Platt, H. E. Tawfik [et al.] // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102, No. 1. – P. 95–102.
116. Cooke J. P. Does ADMA cause endothelial dysfunction? / J. P. Cooke // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – Vol. 20, No. 9. – P. 2032–2037.
117. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease / U. Forstermann // *Pflügers Arch.* – 2010. – Vol. 459. – P. 923–939.
118. Vascular inflammation, insulin resistance, and reduced nitric oxide production precede the onset of peripheral insulin resistance / F. Kim, M. Pham, E. Maloney [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, No. 11. – P. 1982–1988.
119. Kim F. TNF-alpha inhibits flow and insulin signaling leading to NO production in aortic endothelial cells / F. Kim, B. Gallis, M. A. Corson // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2001. – Vol. 280, Issue 5. – P. C1057–C1065.
120. Active Rho kinase (ROK-alpha) associates with insulin receptor substrate-1 and inhibits insulin signaling in vascular smooth muscle cells / N. Begum, O. A. Sandu, M. Ito [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277, Issue 8. – P. 6214–6222.
121. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, No. 11. – P. 1448–1454.
122. Suvorava T. Physical inactivity causes endothelial dysfunction in healthy young mice / T. Suvorava, N. Lauer, G. Kojda // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, Issue 6. – P. 1320–1327.
123. Брюне Б. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути / Б. Брюне, К. Сандау, А. фон Кнетен // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 966–975.
124. DNA demethylating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors / D. A. Wink, K. S. Kasprzak, C. M. Maragos [et al.] // *Science*. – 1991. – Vol. 254, Issue 5034. – P. 1001–1003.
125. Inactivation of ribonucleotide reductase by nitric oxide / M. Lepoivre, F. Fieschi, J. Coves [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991. – Vol. 179. – P. 442–448.

126. Діагностика, прогнозування та профілактика розвитку важкого панкреатиту : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / А. В. Чорномидз. – Вінниця, 2014. – 24 с.
127. Шідловський В. О. Ендотеліальна дисфункція при гострому панкреатиті / В. О. Шідловський, А. В. Чорномидз // Сучасні медичні технології. – 2012. – № 4. – С. 48–52.
128. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов / Ж.-К. Стокле, Б. Мюлле, Р. Андрианцитохайна, А. Клещев // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 976–983.
129. Petros A. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension with septic shock / A. Petros, D. Bennet, P. Vallance // Lancet. – 1991. – Vol. 338, Issues 8782–8783. – P. 1557–1558.
130. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in haemorrhagic shock are mediated by nitric oxide / C. Thiemermann, S. Szabo, J. A. Mitchell, J. R. Vane // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90, No. 1. – P. 267–261.
131. Nitric oxide synthase activities in human myocardium / A. J. de Belder, M. W. Radomski, H. J. Why [et al.] // Lancet. – 1993. – Vol. 341, Issue 8837. – P. 84–85.
132. Control of cardiac muscle function by endogenous nitric oxide signalling system / J. I. Balligand, R. A. Kelly, P. A. Marsden [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90, No. 1. – P. 347–351.
133. Inducible nitric oxide synthase activity in myocardium after myocardial infarction in rabbit / R. Dudek, S. Wildhirt, A. Confort [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1994. – Vol. 205, Issue 3. – P. 1671–1680.
134. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy / A. Matsumori, T. Yamada, H. Suzuki [et al.] // Brit. Heart J. – 1994. – Vol. 72, Issue 6. – P. 561–566.

РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ФУНКЦІОНУВАННІ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Вплив NO на травну систему, порівняно з іншими системами організму, на сьогодні вивчено недостатньо [1]. Встановлено, що вона є одним з основних джерел оксиду азоту. Оксид азоту відіграє вирішальну роль у декількох головних фізіологічних процесах шлунково-кишкового тракту [2]. Серед фізіологічних функцій NO щодо травної системи найбільш важливими є забезпечення моторної функції шлунково-кишкового тракту, регуляція функціональної активності печінки, захист слизової оболонки шлунка, участь у секреції залоз внутрішньої секреції, всмоктування поживних речовин у кишечнику, а також регуляція надходження жовчі в кишечник [1, 3, 4].

Як показали результати досліджень, існує кілька шляхів синтезу NO у шлунково-кишковому тракті, а саме продукування його опасистими і гладеньком'язовими клітинами, нейронами, епітелієм слизової оболонки, лейкоцитами, анаеробними бактеріями кишечника за рахунок денітрифікації [5, 6]. Оксид азоту при цьому утворюється у шлунково-кишковому тракті як ферментативним (з участю NO-синтаз), так і неферментативним шляхами. Утворення оксиду азоту неферментативним шляхом зале-

жить, головним чином, від трьох умов, унікальних для шлунково-кишкового тракту, таких, як вибіркоче накопичення ендогенних (тих, що надійшли з їжею) сполук азоту, велика кількість бактерій-коменсалів, значний окиснювально-відновний потенціал кислого середовища шлунка [7]. Завдяки масивному утворенню NO неферментативним шляхом шлунково-кишковий тракт є одним з основних джерел синтезу оксиду азоту та його сполук в організмі.

Що стосується ферментативного шляху утворення NO, то всі три ізоформи NOS представлені в різних типах клітин шлунково-кишкового тракту (епітеліальні клітини, макрофаги, нейрони, гепатоцити, фібробласти, епітеліальні та гладенькі м'язи) [7, 8].

Значне поширення NOS-залежної передачі сигналу зумовило її важливий вплив на кровопостачання, підтримку цілісності слизової оболонки, моторики, секреції, електролітного і водного балансу, а також запалення. Переважно nNOS синтезується в нейронах вегетативної системи, eNOS – у судинному ендотелії, а iNOS – у макрофагах. Однак nNOS можна також виявити в поперечносмугастих і гладеньком'язових клітинах, нейтрофілах, панкреатичних острівцях та епітелії, eNOS – у гладеньком'язових клітинах і нейронах, а iNOS – у нейронах, ендотелії та інших типах клітин після індукції медіаторами запалення [8]. Встановити точну роль ізоформ NOS у шлунково-кишковому тракті складно у зв'язку з тим, що вони локалізуються в однакових тканинах, а також через нестачу дійсно специфічних і селективних NOS-інгібіторів [7].

Згідно з даними сучасних досліджень, приблизно 5 % усіх прегангліонарних нейронів, що іннервують шлунково-кишковий тракт, є ніттергічними [5].

Оксид азоту, який утворюється під впливом nNOS, є неадренергічним нехолінергічним (NANC) інгібуючим нейромедіатором [5]. Вивільнений NO координує перистальтику і тонус сфінктерів. Зміни моторики кишечника, такі, як ілеус, є наслідком надмірної концентрації NO, що генерується при ендотоксикозі та запальних захворюваннях кишечника.

Оксид азоту може захищати слизову оболонку шлунково-кишкового тракту від різноманітних подразників (приймання токсичних речовин, ішемія, ішемія/реперфузійна травма, ранній ендотоксичний шок), підтримуючи перфузію слизової оболонки, інгібуючи адгезію нейтрофілів до ендотелію брижі, блокуючи адгезію тромбоцитів і запобігаючи активації опасистих клітин. Однак надмірна кількість NO може безпосередньо травмувати слизову оболонку. Бар'єрна функція слизової оболонки кишечника захищена NO на ранніх стадіях травми, коли важливі адгезія нейтрофілів, ішемія та активація опасистих клітин. Інгібування синтезу NO покращує бар'єрну функцію на більш пізніх стадіях запалення, коли при активації iNOS утворюється токсична концентрація оксиду азоту. У високій концентрації NO ушкоджує цитоскелет актину, інгібує утворення АТФ, підвищує проникність мембран. Вибіркове інгібування індукцибельної NOS та підтримка конститутивних типів можуть мати важливе терапевтичне значення [6].

На сьогодні доведено роль оксиду азоту в перебізі багатьох захворювань шлунково-кишкового тракту, зокрема токсичного ураження печінки, цирозу, виразкової хвороби шлунка, езофагіту і гастроезофагеальної рефлюксної хвороби, гострого та хронічного панкреатиту, запальних захворювань кишечника, хвороби Гіршпрунга, ахалазії кардії, раку органів травлення та ін. [2, 9, 10].

На сьогодні апробують способи лікування багатьох патологічних процесів травної системи із застосуванням як стимуляторів, так і інгібіторів синтезу оксиду азоту, але їх використання поки що не дуже поширене [2]. Це передусім пов'язано з досить складною організацією системи оксиду азоту та подвійною роллю цієї молекули у шлунково-кишковому тракті. У наступних розділах ми більш детально зупинимось на ролі оксиду азоту у функціонуванні окремих органів травної системи в нормі та при основних патологічних станах.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Малкоч А. В. Физиологическая роль оксида азота в организме (Часть 1) / А. В. Малкоч, В. Г. Майданник, Э. Г. Курбанова // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1–2. – С. 65–75.
2. Nitric Oxide and the Gastrointestinal Tract / Nitin I. Kochar, Anil V. Chandewal, Ravindra L. Bakal, Priya N. Kochar // Int. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 7, Issue 1. – P. 31–39.
3. Журавлева И. А. Роль оксида азота в кардиологии и гастроэнтерологии / И. А. Журавлева, И. А. Мелентьев, Н. А. Виноградов // Клинич. медицина. – 1997. – Т. 75, № 4. – С. 18–21.
4. Konturek S. K. Role of nitric oxide in the digestive systems / S. K. Konturek, P. Ch. Konturek // Digestion. – 1995. – Vol. 56, No. 1. – P. 1–13.
5. Панова И. В. Оксид азота и эндотелин-1 при патологии органов пищеварения у детей / И. В. Панова, Э. В. Дудникова // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 56–62.
6. Salzman A. L. Nitric oxide in the gut / A. L. Salzman // New Horiz. – 1995. – Vol. 3, No. 1. – P. 33–45.
7. Ткач С. М. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте / С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 4. – С. 118–128.
8. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease / V. Shah, G. Lyford, G. Gores [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 126, Issue 3. – P. 903–913.
9. Кузнецова В. Л. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия [Электронный ресурс] / В. Л. Кузнецова, А. Г. Соловьева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа : <https://www.science-education.ru/pdf/2015/4/370.pdf>.
10. Проблема оксиду азоту в неврології : монографія / [В. О. Малахов, Г. М. Завгородня, В. С. Личко та ін.]. – Суми : Вид-во СумДПУ ім. А. С. Макаренка, 2009. – 242 с.

ОКСИД АЗОТУ Й УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

За останні роки накопичилась ціла низка клінічних та експериментальних досліджень, які присвячено ролі системи L-аргінін – оксид азоту в розвитку ряду захворювань гепатобіліарної сфери [1–4]. Водночас, як було зазначено вище, оксид азоту проявляє комплексну та різноманітну дію в печінці: може бути як інгібітором, так і стимулятором процесів передачі сигналів у гепатоцитах, мати про- й антиоксидантний ефект, активізувати або інгібувати апоптоз. Чинники, що визначають, який ефект матиме NO – корисний чи шкідливий, включають кількість і тривалість експозиції до оксиду азоту, тип та особливості патогенезу ураження печінки, функціональний стан органа тощо.

СИСТЕМА ОКСИДУ АЗОТУ І ГОСТРЕ ТОКСИЧНЕ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

За даними літератури, у відповідь на ушкодження тканини печінки і запалення, індуковане різноманітними ксенобіотиками, включаючи парацетамол, тетрахлорметан, етанол, галактозамін, аліловий спирт, та ендотоксинами, синтезується велика кількість оксиду азоту. За умов гострого ураження ксенобіотиками

локальна концентрація NO може зростати більш ніж у 100 разів, концентрація NO_3^- – підвищуватися в 15 разів порівняно зі здоровими особинами [5–7]. W. Chamulitrat та співавт. (1994) були одними з перших, хто показав, що токсичне ураження печінки у щурів, індуковане введенням тетрахлорметану, супроводжується підвищенням у крові й тканині органа рівня стабільних метаболітів оксиду азоту ($\text{NO}_3^- + \text{NO}_2^-$) [8]. Оксид азоту і продукти його окиснення, такі, як пероксинітрит, за умов токсичного ураження ксенобіотиками сприяють розвитку патологічного процесу, безпосередньо ушкоджуючи тканини або за допомогою ініціації додаткових чинників, що призводять до ушкодження. Було показано, що NO може відігравати роль прозапального медіатора при передозуванні ацетамінофену й ендотоксемії [9]. Результати досліджень показали, що застосування донорів оксиду азоту або пероксинітриту може підвищувати цитотоксичну дію токсинів на печінку [10]. Речовини, які запобігають генерації оксиду азоту, особливо за рахунок пригнічення iNOS, зв'язують проміжні продукти метаболізму NO або, навпаки, захищають тканину печінки від ушкодження ксенобіотиками [11]. Таким чином, можна припустити, що гіперпродукування NO є показником, пов'язаним із гепатотоксичністю.

Було встановлено, що за умов токсичного ураження в тканині печінки зростає активність як кальцієзалежної ендотеліальної, так і кальцієнезалежної індукцибельної NO-синтаз [7].

Підвищення активності eNOS у печінці за умов ураження ацетатом свинцю можна, на думку О. Л. Апихтіної та співавт. (2007), розглядати як прояв компенсаторно-адаптаційної реакції на початковій стадії інтоксикації. У постекспозиційний період у печінці піддослідних тварин спостерігають зниження активності цієї ізоформи до рівня контролю [12].

Вивчення стану ендотеліальної ізоформи ферменту при токсичному ураженні показало, що в більшості випадків активність її знижується або функціонування її роз'єднується. Це може бути пов'язано з недостатністю ендогенного субстрату, наприклад аргініну чи тетрагідробіоптерину [7, 13].

Більшість дослідників значне підвищення концентрації NO за умов токсичного ураження печінки пов'язує з активацією індукцибельної NO-синтази [14]. Результати досліджень М. М. Корди (2005) показали, що активація саме цієї ізоформи ферменту є відповідальною за ураження печінки при інтоксикації аліловим спиртом [15]. За даними Б. С. Тейлора (1998), накопичення в печінці радикала ONOO⁻ збільшує експресію індукцибельної NO-синтази, що викликає вивільнення клітинами Купфера і гепатоцитами надлишкової кількості NO [16]. У відповідь на введення ендотоксинів, ліпополісахаридів чи прозапальних цитокінів, таких, як TNF- α , IL-1 β , IL-6, індукцибельна NO-синтаза швидко, практично через декілька годин, активується в гепатоцитах та макрофагах печінки.

Ураження печінки тетрахлорметаном супроводжується підвищенням експресії печінкової мРНК TNF- α і самого TNF- α в сироватці крові одночасно зі зростанням вмісту білка індукцибельної NO-синтази в печінці.

Прозапальний цитокін IL-1 може сам бути ефективним стимулятором iNOS у гепатоцитах [17]. Показано, що експресія iNOS при конкавалін А-індукованому гепатиті залежить від активації NF- κ B [18]. Перераховані вище стимулятори імунної відповіді доволі часто синергічно індукують експресію iNOS [16].

Індукція NO-синтази відбувається у відповідь не тільки на бактеріальні стимули чи цитокіни, але і на віруси, зокрема вірус гепатиту [19]. Встановлено, що при вірусному гепатиті в перші 3 доби може зростати концентрація NO₃⁻ у сироватці крові та сечі, потім цей показник знижується [3]. Індукція iNOS при вірусних інфекціях – феномен, що ініціюється реплікацією вірусів. Показано, що віріони, розташовані в макрофагах, мають здатність самі індукувати iNOS [20].

У дослідях на трансгенних мишах, в яких відсутня iNOS, встановлено, що при CCl₄-індукованому гепатиті ураження печінки в цих тварин більш виражене, ніж у генетично незмінених особин [21]. Ці результати вказують на можливу протекторну роль

iNOS-індукованого оксиду азоту за умов гострого токсичного ураження.

Можна припустити, що підвищення синтезу оксиду азоту при токсичному ураженні печінки можна розглядати і як адаптивну відповідь на гостре запалення печінки та ранній сепсис, оскільки NO посилює тканинну перфузію, попереджує агрегацію тромбоцитів і нейтралізує реактивні форми кисню. Крім того, NO запобігає активації нейтрофілів і діє як сигнальна молекула для синтезу гепатозахисних білків. Утворення до певної концентрації NO може проявляти антиапоптичний ефект [22].

Встановлено, що посилення кровопостачання органа відбувається в результаті активації індукцибельної NO-синтази і зростання кількості оксиду азоту та сприяє видаленню токсичних продуктів метаболізму, а в подальшому – надходженню необхідних для процесів репарації печінки компонентів [23].

Результати досліджень також показали, що оксид азоту проявляє захисний ефект при ацетамінофеніндукованій гепатопатії. За цієї моделі інгібування синтезу NO за допомогою неселективного інгібітора NOS поглиблює ураження печінки. При профілактичному, до введення ацетамінофену, застосуванні L-NMMA спостерігають майже двократне зростання рівня аспарат-амінотрансферази (АсАТ) на тлі зниження в гепатоцитах рівня відновленого глутатіону, це підтверджує, що інгібування синтезу оксиду азоту може потенціювати гепатотоксичність шляхом виснаження запасів відновленого глутатіону [24]. Селективний інгібітор індукцибельної NO-синтази – аміногуанідин при даному патологічному стані підвищує активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та рівень продуктів ліпопероксидації. Можна припустити, що оксид азоту відіграє важливу роль у пригніченні супероксидіндукованої токсичності ацетамінофену [25].

Високоселективний і потужний інгібітор iNOS L-T⁶-(1-іміноетил)лізин не запобігає ураженню печінки, викликаному ендотоксином, незважаючи на той факт, що він попереджує ендотоксиніндуковане погіршення мікроциркуляції в печінці [22].

Результати багатьох досліджень засвідчили, що блокування продукування оксиду азоту, особливо неселективними інгібіторами NOS, збільшує ушкодження тканини ксенобіотиками [26, 27]. Зокрема, було встановлено, що неселективні інгібітори NOS (L-NMMA та L-NAME) за умов ендотоксемії посилюють як некроз, так і апоптоз гепатоцитів, тоді як специфічні інгібітори iNOS (N6-(1-іміноетил)-L-лізин дигідрохлорид та аміногуанідин) – тільки апоптоз [24].

Результати досліджень М. М. Корди (2005) показали, що використання як неселективного інгібітора L-NAME, так і селективного інгібітора 1400W призводить до зниження у крові й печінці шурів загальної активності NO-синтази та вмісту нітратів і нітритів, які значно зростають унаслідок інтоксикації аліловим спиртом. Було встановлено, що посилена експресія iNOS та гіперпродукування NO при токсичному ураженні печінки відіграють негативну роль, тоді як NO, який синтезує конститутивна NOS (зосереджена в основному в ендотелії капілярів), виконує захисну функцію, покращуючи мікроциркуляцію в паренхімі й тим самим мінімізуючи печінкове ураження [15].

Разом із тим, результати інших досліджень засвідчили, що блокування iNOS-індукованого синтезу оксиду азоту сприяє зменшенню патологічного процесу. Так, встановлено, що селективний інгібітор iNOS 1400W, введений тваринам за 30 хв до інтоксикації аліловим спиртом, попереджує підвищення активності маркерних ферментів цитолізу в крові та частково запобігає зменшенню вмісту відновленого глутатіону в печінці. З'ясовано, що токсичність алілового спирту знижується не у зв'язку зі зміною його метаболізму, оскільки 1400W не впливає на активність алкогольдегідрогенази [28].

Таким чином, інгібітори NO-синтази можуть мати подвійний (позитивний та негативний) ефект щодо гепатотоксичності ксенобіотиків, і їх дія залежить від стадії розвитку патологічного процесу та селективності впливу препарату.

Застосування донорів NO та попередників його синтезу спричиняє гепатопротекторний ефект за умов гострого ток-

сичного ураження печінки [29, 30]. Було показано, що натрію нітропрурид у фармакологічних дозах знижує токсичний ефект TNF- α в печінці, можливо, шляхом попередження ушкоджувальної дії цього цитокіну на процес мікроциркуляції в органі. Крім того, він є ефективним протектором при токсичності, індукованій γ -інтерфероном і ліпополісахаридом, імовірно, завдяки інгібуванню каспази-3. Проте цей препарат не є специфічним донором оксиду азоту для печінки і його системні ефекти обмежують використання засобу при токсичному ураженні печінки [22].

Було показано, що донор оксиду азоту V-PYRRO/NO ефективно знижує гепатотоксичність галактозаміну в щурів та ацетамінофену в мишей, і цей ефект залежить від дози та часу введення препарату. Ефективність застосування V-PYRRO/NO при ураженні неорганічними ксенобіотиками продемонстровано на моделі кадмієвої інтоксикації. Щодо механізму гепатопротекторної дії V-PYRRO/NO та інших донорів оксиду азоту, то, ймовірно, мішенню для них є ендотелій, де вивільнення оксиду азоту сприяє покращенню мікроциркуляції. У результаті цього пригнічуються запальні процеси, що проявляється зниженням експресії генів, які кодують хемотаксис нейтрофілів, попереджується активація макрофагів, що здатні вивільняти прозапальні цитокіни [31, 32].

Результати досліджень показали ефективність застосування попередника синтезу оксиду азоту амінокислоти L-аргініну та її похідних при токсичних ураженнях печінки [33, 34]. На моделях токсичного ураження (тетрахлорметаном, солянокислим гідрaziном і парацетамолом) продемонстровано позитивний вплив L-аргініну L-глутамату на процеси цитолізу, детоксикуючу та білоксинтезувальну функції [35].

Гепатопротекторний вплив оксиду азоту, що генерується з L-аргініну, за умов тетрахлорметанового гепатиту може бути зумовлений його здатністю за принципом зворотного зв'язку інгібувати TNF- α [21]. Результати досліджень О. М. Олещук (2013) показали, що при введенні L-аргініну достовірно знижується вміст не тільки TNF- α , а й інших прозапальних цитокінів, таких, як IL-1 β та IL-6 [36].

Науковці висунули гіпотезу, що оксид азоту за умов ураження печінки здатен покращувати процеси мікроциркуляції і, таким чином, пригнічувати розвиток запального процесу, а також інактивувати білки, які задіяні в процесах ураження, та діяти як непрямий антиоксидант, зменшуючи клітинні рівні цитотоксичних кисневих вільнорадикальних продуктів [22, 29]. Індукцію синтезу NO при гострому токсичному ураженні печінки можна розцінювати як адаптивну відповідь лише в ранній період ураження, а коли вона стає надмірною, є одним із факторів розвитку окиснювального стресу в гепатоцитах і джерелом подальшого тканинного ушкодження [36]. Пригнічення утворення оксиду азоту відіграє гепатопротекторну роль тільки за певних умов, серед яких – вид та доза ксенобіотика, а також стадія розвитку патологічного процесу. Досліди на трансгенних мишах, в яких відсутня іNOS, у цілому показали, що відсутність індукованого синтезу оксиду азоту призводить до розладів захисних механізмів організму [22].

РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В ПРОЦЕСІ ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ І ПАТОГЕНЕЗІ ХОЛЕСТАЗУ

Утворення та виділення жовчі – життєво важлива екскреторна функція печінки. Її порушення призводить не тільки до погіршення процесів перетравлення, а й до ураження перш за все синтезуючого органа та всього організму. Згідно із сучасними уявленнями, під холестазом розуміють порушення синтезу, секретії та відтоку жовчі. Синдром холестазу виникає при різних станах, які можна об'єднати у дві великі групи: порушення утворення жовчі (вірусні, алкогольні, медикаментозні й токсичні ураження печінки, холестаз вагітних, цироз, бактеріальні інфекції) і порушення відтоку жовчі (холелітіаз, первинний склерозивний холангіт) [37].

На сьогодні питання щодо механізмів взаємодії системи L-аргінін – оксид азоту і специфічної функції печінки (жовчосекреторної) залишається маловивченим.

Так, під час експериментальних досліджень було встановлено дозозалежні ефекти застосування L-аргініну на вміст холатів у жовчі. Якщо в дозі 5 мг/кг L-аргінін викликає підвищення концентрації тригідроксихоланової кон'югованої таурохолевої кислоти з одночасним зменшенням вмісту вільної тригідроксихоланової холевої кислоти, то при його використанні в дозі 10 мг/кг зростає рівень дигідроксихоланових кислот (таурохенодезоксихолевої, тауродезоксихолевої, хенодезоксихолевої і дезоксихолевої). Це, на думку дослідників, може свідчити про дозозалежний вплив L-аргініну на такі метаболічні перетворення жовчних кислот, як гідроксилування та кон'югація [38].

Відомо, що зміни співвідношення холатів, холестеролу та фосфоліпідів у жовчі (особливо такі, що супроводжуються зменшенням вмісту в жовчі жовчних кислот і фосфоліпідів та збільшенням у ній рівня холестеролу) є визначальним чинником у літогенезі й розвитку холестатичних уражень печінки. Встановлене зниження концентрації холестеролу з одночасним зростанням вмісту в жовчі таурохолевої кислоти під дією L-аргініну вказує на істотну роль цієї амінокислоти і, можливо, її метаболітів у регуляції жовчосекреторних процесів [39].

Оксид азоту відіграє певну роль у функціонуванні та моториці сфінктера жовчного міхура і жовчовивідних шляхів. До нейромедіаторів, що викликають розслаблення гладеньком'язових клітин жовчовивідних шляхів, належать вазоактивний інтестинальний пептид і оксид азоту, що виробляється під дією NO-синтази. Результати досліджень показали, що в ендотеліальних клітинах жовчних проток спостерігається виражена експресія ендотеліальної NO-синтази, і саме від її функціональної активності залежить моторика жовчовивідних шляхів [40]. Це було підтверджено експериментальними дослідженнями. Встановлено, що опір сфінктера Одді у гвінейських свинок дозозалежно збільшувався у відповідь на введення блокатора NO-синтази NG-нітро-L-аргініну, а L-аргінін нівелював даний ефект [41].

Існують дані про те, що поглинання жовчних кислот у перфузованій однопротоковій системі значно пригнічується при

додаванні L-аргініну порівняно із серією, в якій використовують структурний аналог L-аргініну L-NMMA. Це свідчить про те, що оксид азоту має гальмівний вплив на транспортування жовчних кислот через синусоїдні мембрани гепатоцитів [42].

Досліджували вплив попередників та блокаторів синтезу оксиду азоту на вміст жовчних кислот у жовчі. Встановлено, що L-аргінін та L-NAME як при окремому, так і при поєднаному їх введенні суттєво змінюють жовчнокислотний склад жовчі щурів, це може вказувати на участь NO в метаболічних перетвореннях і транспортуванні жовчних кислот до первинних жовчних каналців [38].

Результати ряду досліджень засвідчили позитивний ефект застосування донорів NO та попередників його синтезу на процеси жовчовиділення. Так, було встановлено, що донори оксиду азоту активізують виділення жовчі, не залежне від жовчних кислот, за рахунок стимуляції виділення дисульфідіу глутатіону, що є незалежним від цГМФ. Цікаво, що екзогенні донори NO стимулюють холесекрецію у здорових тварин [43].

Результати досліджень О. М. Олещук (2012) показали, що застосування попередників синтезу оксиду азоту L-аргініну та L-аргініну L-глутамату при внутрішньопечінковому холестази, викликаному α -нафтилізотіоціанатом, супроводжується відновленням морфологічного стану ураженого органа, про що свідчать зниження активності ферментів цитолізу і холестази, зменшення вмісту компонентів жовчі у сироватці крові, часткове усунення дисбалансу в системі прооксиданти – антиоксиданти та в системі мітохондріального транспорту електронів, явищ ендотоксикозу і метаболічного ацидозу, покращення процесів детоксикації в печінці та відновлення екскреторної функції, що відбуваються на тлі активації синтезу оксиду азоту в печінці, пригнічення синтезу прозапальних цитокінів, зниження вмісту iNOS і зростання рівня ендотеліальної ізоформи ферменту; спостерігають поступове відновлення структурної організації печінки, гістологічно відсутні ознаки стазу жовчі, зменшуються прояви некротично-дистрофічних змін у гепатоцитах [44].

Неселективний інгібітор NO-синтази L-NNA пригнічує жовчовиділення як у здорових тварин, так і на тлі ендотоксемії.

Введення селективного інгібітора iNOS аміногуанідину не зменшує швидкості виділення жовчі за умов ураження [45].

Результати експериментальних досліджень показали, що порушення жовчовиділення і стану печінки при холестазі пов'язане з активацією системи цитокінів. Так, було встановлено, що при ураженні печінки, викликаному перев'язуванням жовчних проток, зростання рівня TNF- α та IL-1 β зумовлене розвитком стазу жовчі, а вміст IL-6 збільшується через хірургічну травму [46]. Інші дослідники пов'язують порушення жовчовиділення перш за все з активацією IL-1 β , що призводить до пригнічення експресії месенджерної РНК, у результаті чого порушується транспортування іонів через базолатеральну та каналікулярну мембрани [47]. Висловлено припущення, що холестаз може бути побічним ефектом при терапії TNF- α й IL-2 у людей [37].

Результати досліджень, які провели С. Spirli та співавт. (2003), засвідчили, що прозапальні цитокіни провокують синтез NO епітелієм жовчних проток через індукцію iNOS. Оксид азоту викликає внутрішньопотоковий холестаз шляхом інгібування аденілатциклази і цАМФ-залежного механізму секреції HCO₃⁻ та Cl⁻. Науковці зробили висновок, що така патогенетична послідовність сприяє внутрішньопотоковому холестазу при запальних холангіопатіях [48].

Введення неселективного блокатора оксиду азоту L-NAME щурам з перев'язаними жовчними протоками призводить до поглиблення ураження печінки. Встановлено, що застосування в цій ситуації селективного інгібітора iNOS аміногуанідину знижує системний рівень оксиду азоту, експресію та активність iNOS в аорті, що сприяє покращенню гемодинаміки, в тому числі в печінці. Водночас значне поліпшення функціонального стану печінки науковці пов'язують із його здатністю підвищувати активність печінкової NO-синтази [49].

Встановлено, що селективний інгібітор iNOS та антиоксидант мелатонін навіть у малих дозах усувають негативні парамет-

ри холестази, викликаного перев'язуванням жовчних проток у щурів. На тлі введення препарату достовірно знижується вміст нітритів у гомогенатах печінки.

Під впливом іншого селективного блокатора iNOS S-метилізотіосечовини знижуються рівень печінкових ферментів і білірубину в сироватці крові, ступінь проліферації та фіброзу жовчовивідних шляхів. Позитивний ефект цього препарату дослідники пов'язують із впливом на гомеостаз нітрозотіолів [50]. З огляду на вищесказане, можна припустити, що інгібування iNOS-стимульованого синтезу оксиду азоту зменшуватиме прояви холестази.

Водночас результати експериментальних досліджень показали, що при гострому холестазі рівень суми кінцевих метаболітів оксиду азоту нітратів і нітритів у сироватці крові та кількість білка iNOS у печінці знижені. Це, за даними гістологічних досліджень, супроводжується розладами кровотоку та ознаками ішемії органа [51].

Як свідчать результати цілого ряду досліджень, застосування донорів NO та попередників його синтезу має позитивний ефект на стан печінки при холестазі. Встановлено, що нітратоподібний препарат «Молсидомін» збільшує тривалість життя щурів із перев'язаними жовчними протоками, пригнічує розвиток апоптозу при холестазі й знижує вихід ферментів з печінки [52]. Введення мишам із холестазом, індукованим α -нафтилізотіоціанатом, донора оксиду азоту V-PYRRO/NO призводить до пригнічення процесів цитолізу, але не змінює активності γ -глутамілтрансферази та вмісту білірубину в крові. Крім того, було показано, що цей препарат попереджує активацію прозапальних та апоптозозалежних генів [53].

Клінічно встановлено позитивний ефект використання попередника синтезу оксиду азоту L-аргініну в лікуванні гострого холестази [54]. На нашу думку, позитивний ефект донорів NO та попередників його синтезу зменшувати холестатичні явища за умов ураження печінки може бути зумовлений їх здатністю

за принципом зворотного зв'язку пригнічувати активність iNOS або усувати роз'єднання у функціонуванні ізоформ ферменту.

Таким чином, цілком очевидно, що при холестазі змінюється функціонування системи L-аргінін – оксид азоту. З одного боку, синтез NO наростає через стимуляцію прозапальними цитокинами iNOS, з іншого – зміна активності як індуцибельної, так і ендотеліальної NOS призводить до порушення морфофункціонального стану органа за умов стазу жовчі. Разом із тим, взаємозв'язок між жовчосекреторною функцією печінки і системою оксиду азоту, зокрема роллю останньої в патогенезі холестазу, продовжує залишатися недостатньо з'ясованим.

ОКСИД АЗОТУ ПРИ ЦИРОЗІ ПЕЧІНКИ

Структурна перебудова органа та гіпоксія при цирозі печінки призводять до порушення внутрішньопечінкової гемодинаміки [55, 56]. Портальна гіпертензія поступово спричиняє і системні зміни гемодинаміки, до яких належить підвищення частоти серцевих скорочень і серцевого індексу, а також зменшення системного судинного опору. В літературі обговорюють декілька медіаторів судинної дисфункції при цирозі печінки: простаглілін, глюкагон, вазоінтестинальний пептид, субстанцію P, передсердний натрійуретичний пептид. Результати значної кількості досліджень підтвердили провідну роль оксиду азоту в розвитку гемодинамічної дисфункції при цій патології [55, 57]. Результати експериментальних досліджень чітко продемонстрували, що застосування блокаторів синтезу оксиду азоту у тварин із цирозом чи портальною гіпертензією дозозалежно підвищує артеріальний тиск, що вказує на участь цієї біологічно активної молекули в патогенезі даного захворювання [58, 59].

На думку Є. Б. Зуєвої (2008), у розвитку портальної гіпертензії відіграють роль два провідні механізми. По-перше, наростання резистентності в портальному кровотоці збільшує динамічну компоненту через активацію скорочення різних елементів портопечінкового ложа. Зниження в даній ситуації синтезу оксиду

азоту в системі інтрапечінкової циркуляції та різке підвищення в порталній вені – визначальна ланка цієї динамічної компоненти. Другим чинником, який збільшує порталну гіпертензію, є значне посилення порталного кровотоку внаслідок артеріальної спланхнічної вазодилатації і гіперкінетичної циркуляції. Залучення оксиду азоту до цих двох механізмів розвитку порталної гіпертензії зумовлює необхідність оцінки ролі цієї біологічно активної молекули при даній патології [60].

Результати клінічних та експериментальних досліджень вказують на порушення функціонування системи оксиду азоту за умов циротичного ураження печінки. Було відзначено зростання концентрації кінцевих метаболітів NO нітратів та нітритів у периферичній крові хворих із цирозом порівняно зі здоровими особами [61, 62]. A. I. Sarela та співавт. (1999), хоча і не встановили достовірної різниці в концентрації метаболітів оксиду азоту в периферичній венозній плазмі пацієнтів із цирозом та здорових людей, але зафіксували підвищення вказаних показників у вісцеральній крові хворих [63]. За даними інших науковців, існує пряма кореляція між швидкістю кровотоку та концентрацією нітратів у порталній крові хворих із цирозом печінки. Анатомічне місце синтезу та вивільнення оксиду азоту в цьому випадку залишається нез'ясованим [64].

Результати гістологічних досліджень A. I. Sarela та співавт. (1999) показали суттєве зниження активності cNOS у печінці хворих із цирозом печінки, яким проводили трансплантацію органа [63]. Ці дані узгоджуються з результатами експериментальних досліджень. У щурів із вторинним біліарним фіброзом, викликаним повним перев'язуванням жовчних проток, H. Zimmermann та співавт. (1996) встановили імуногістохімічним методом достовірне зменшення активності cNOS у гепатоцитах [65]. У щурів із тетрахлорметановим цирозом D. C. Roskey та J. J. Chung (1998) виявили за допомогою цитрулінової методики зниження на 75 % активності cNOS в ізольованих ендотеліальних клітинах. Причини пригнічення активності конститутивної NO-синтази залишаються невідомими, але, на думку цих дослідників, пов'язані

з ушкодженням гепатоцитів, що підтверджується зменшенням активності даного ферменту і при пухлинах печінки [66]. У джерелах літератури є інформація про відсутність змін активності кальцієзалежної eNOS у хворих з алкогольним цирозом. Науковці встановили, що в гепатоцитах відбуваються зміни внутрішньоклітинного розміщення ферменту, транслокація його до ядра гепатоцита. Останнє є компенсаторним явищем і проявом одного із захисних механізмів, спрямованих на обмеження дії фактора росту з метою зниження ступеня проліферації гепатоцитів чи апоптозу, що, як уже було зазначено вище, регулюється оксидом азоту [67–69].

Інші науковці спостерігали підвищення експресії тільки eNOS і не виявили змін експресії iNOS та nNOS при цирозі печінки [70]. При вивченні біоптатів тканини печінки хворих із цирозом було встановлено, що в гепатоцитах, ендотеліальних і синусоїдальних клітинах має місце експресія як eNOS, так і Ca^{2+} -незалежної індукцибельної NO-синтази [40, 71].

Щодо активності індукцибельної ізоформи ферменту, то результати експериментальних досліджень містять суперечливі дані. Наприклад, у своїх дослідженнях M. Fernandez та співавт. (1995) і S. Kanwar та співавт. (1996) вказують на відсутність змін активності iNOS у печінці при експериментальному цирозі й у здорових тварин [72, 73]. Водночас інші дослідники стверджують, що ця ізоформа ферменту активується при цирозі [74–77]. На думку P. Vallance та S. Moncada (1991), не можна не брати до уваги те, що саме активація iNOS за рахунок ендотоксемії при цирозі печінки призводить до реактивної вазодилатації на початкових стадіях захворювання [78]. F. A. Giannone та співавт. (2012) показали за допомогою досліджень з використанням полімеразної ланцюгової реакції, що при CCl_4 -індукованому цирозі в печінці щурів також зростає експресія гена iNOS [79].

Імовірно, відмінності в результатах досліджень щодо синтезу оксиду азоту, а також експресії та локалізації NO-синтази відображають їх роль у патогенезі різних стадій розвитку цирозу печінки. Так, на стадії судинної компенсації підвищення син-

тезу оксиду азоту, на нашу думку, є адаптивною реакцією, яка направлена на подолання перешкод у печінковому кровотоці. На цій стадії спостерігають достовірне збільшення портального притоку крові (за даними Є. Б. Зуєвої (2008) – на 52 %) і підвищення тиску напруги (shear stress) на стінки синусоїдів. Shear stress є специфічним активатором eNOS, тому концентрація NO та його метаболітів зростає. Це потрібно для того, щоб подолати судинний опір, що збільшується, та зберегти внутрішньопечінкову мікроциркуляцію на тому рівні, який необхідний для повноцінного функціонування гепатоцитів. Можливо, на даній стадії підвищений синтез оксиду азоту зумовлений активацією більше eNOS, аніж iNOS. Активність останньої ж, мабуть, залежатиме від рівня ендотоксикозу [60, 80].

На стадії субкомпенсації спостерігають виражену вазодилатацію артеріальної ланки портопечінкового кровотоку. Підвищений синтез оксиду азоту на цій стадії має ще адаптивний характер, але вже, ймовірно, з елементами дезадаптації. Внесок iNOS у загальну кількість оксиду азоту зростає через розвиток «застою» в печінці. Кількість «позитивної» конститутивної NO-синтази знижується і наростає внутрішньопечінкова резистентність портального кровотоку. Очевидно, оксид азоту на цій стадії проявляє все ж таки цитопротекторну дію і покращує кровотік у мікроциркуляторному ложі [80, 81].

Поступове підсилення генералізованої вазодилатації і гіпердинамічної циркуляції зі збільшенням портального притоку крові й спланхнічного кровотоку призводить до подальшого наростання внутрішньопечінкового опору із серйозними змінами гемодинаміки. Відбувається «зрив» компенсаторно-адаптаційних механізмів з розвитком вираженої портальної гіпертензії. На цій стадії судинної дисфункції значне підвищення рівня оксиду азоту зумовлене активацією iNOS гладеньком'язових волокон судин, причому її експресія не залежить від гемодинамічних або механічних стимулів. Відомо, що наявність при цирозі аномальних портосистемних шунтів призводить до появи бактеріальних ліпополісахаридів та інших токсинів у системній циркуляції, що

спричиняє виражену активацію індуцибельної ізоформи ферменту [82]. Можна припустити, що на стадії судинної декомпенсації висока концентрація NO як у гепатоцитах, так і в судинному руслі за принципом зворотного зв'язку пригнічує активність eNOS і синтез оксиду азоту в синусоїдальних клітинах. Розвивається дефіцит індукованої eNOS вазодилатації, який призводить до зменшення діаметра синусоїдів і підвищення загальної порталльної судинної резистентності [83]. Цей факт має важливе значення за умов зниження кількості синусоїдів, механічної компресії вузлами регенерації та сполучною тканиною існуючих синусоїдів, значного збільшення об'єму кровотоку і судинного стресу при цирозі. Відомо, що при даному патологічному процесі значно підвищується концентрація вазоконстрикторів, а саме ендотеліну-1. Оксид азоту – це основний ендогенний вазодилататор, що протидіє зростанню вазоконстрикторних стимулів [81]. Отже, при цирозі печінки спостерігають зниження синтезу ендотеліального NO в синусоїдах та гепатоцитах на тлі високої концентрації iNOS-стимульованого оксиду азоту в крові, яка притікає, що нагадує ситуацію при цуровому діабеті, коли клітини голодують, однак оточені значною кількістю глюкози. Або як охарактеризували цей парадокс R. Wiest та R. J. Groszmann (2002): дуже багато, але недостатньо [83].

До суттєвих механізмів, що лежать в основі розвитку ендотеліальної дисфункції при цирозі, належить також збільшення у крові рівня асиметричного диметиларгініну. Асиметричний диметиларгінін, який є ендогенним продуктом «старіння» амінокислоти L-аргініну при розпаді білків, здатний інгібувати всі три ізоформи NO-синтази, що призводить у цілому до гальмування синтезу NO [84, 85]. Встановлено, що рівень асиметричного диметиларгініну значно зростає в людей з порталною гіпертензією та цирозом печінки [85]. Цей субстрат метаболізується шляхом гідролітичного розщеплення до цитруліну і диметиламіну за допомогою ферменту диметиламіногідролази диметиларгініну, зміна експресії та/або активності в печінці при її ураженні сприяє підвищенню рівня асиметричного диметиларгініну і, та-

ким чином, розвитку ендотеліальної дисфункції та збільшенню внутрішньопечінкового опору [86, 87].

Розвиток окиснювального стресу при цирозі супроводжується зростанням генерації активних форм кисню, зокрема супероксид аніона (O_2^-) та перекису водню [88–90]. Супероксид аніон, який генерується при роз'єднанні мітохондріального дихального ланцюга, а також за певних умов з участю таких ферментів, як ксантиноксидаза, НАН(Р)Н-оксидаза, цитохром Р450, окиснює NO в ендотелії судин і таким шляхом порушує ендотеліальну функцію та процеси регенерації ендотеліальних клітин. При недостатності субстратів L-аргініну та кофактора тетрагідробіоптерину NOS може роз'єднуватися і теж синтезувати O_2^- . Перекис водню, що утворюється при дисмутації O_2^- з участю антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази, є субстратом для лейкоцитарної мієлопероксидази, яка, у свою чергу, каталізує окиснення NO [91]. На тлі зниженої при цирозі активності ферменту супероксиддисмутази супероксид аніон радикал взаємодіє з NO з утворенням високотоксичного пероксинітриту. Останній атакує біомолекули судинного ендотелію, мембрани гепатоцитів шляхом порушення фосфорилування тирозину, активації протеолізу білків та порушення функції цілого ряду білків [92]. Доведено також, що гіперпродукування пероксинітриту супроводжується зменшенням транспортування L-аргініну в ендотеліальні клітини, синтезу та біодоступності NO [93]. Супероксид аніон сам може інтенсивно гальмувати активність eNOS [94]. Отже, зниження біодоступності оксиду азоту при цирозі печінки може бути зумовлено окиснювальним стресом, а інактивація супероксид аніон радикала є можливим засобом відновлення вмісту NO [95].

Результати досліджень О. М. Олещук (2012, 2014) показали, що попередники синтезу оксиду азоту L-аргінін та L-аргініну L-глутамат при їх повторному введенні на тлі сформованого цирозу печінки сприяють пригніченню процесів цитолізу і холестази, покращенню процесів мітохондріального дихання та детоксикуючої функції печінки, зменшенню проявів метаболічного

ацидозу, нормалізації системи прооксиданти – антиоксиданти, зниженню активності iNOS і зростанню активності eNOS у печінці та крові, зменшенню рівня прозапальних цитокінів [96]. Застосування селективного інгібітора iNOS аміногуанідину при цирозі зумовлює зниження вмісту нітрит-аніона та iNOS як у крові, так і в печінці та зменшення вмісту TNF- α у крові. Інгібування iNOS-індукованого синтезу оксиду азоту не призводить до значного покращення морфологічного стану печінки, що може свідчити про адаптаційну його роль за умов цирозу [97].

Таким чином, патофізіологія ендотеліальної дисфункції та роль системи оксиду азоту в патогенезі цирозу печінки потребують подальшого вивчення. Найімовірнішим є те, що iNOS-залежний синтез оксиду азоту сприяє прогресуванню ендотеліальної дисфункції мікроциркуляторного ложа печінки на тлі вираженого дефіциту eNOS-залежного синтезу оксиду азоту зі значним збільшенням внутрішньопечінкової судинної резистентності. Отже, за рахунок розвитку окиснювального стресу та зв'язування NO із супероксид аніон радикалом за умов цирозу знижується біодоступність eNOS-залежного оксиду азоту та інактивується ендотеліальна NO-синтаза через зростання рівня асиметричного диметиларгініну.

ОКСИД АЗОТУ ПРИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ ПЕЧІНКИ

Порушення кровотоку в печінці під час хірургічних втручань, трансплантації органа, при шоках різної етіології, сепсисі призводить до ішемізації тканини різної тривалості з наступним відновленням кровотоку. Ішемія-реперфузія спричиняє розвиток таких тяжких ускладнень, як відторгнення трансплантата, запальні, ішемічні й навіть некротичні ураження гепатоцитів, що, зрештою, і вирішують долю ураженого органа. Проаналізувавши літературні дані, можемо сказати, що в патогенезі ішемії-реперфузії основну роль відіграють порушення мікроциркуляції в печінці, виникнення адгезії лейкоцитів, розвиток окиснювального стресу і синусоїдальної констрикції [98]. Серед медіаторів

ішемії-реперфузії важливого значення надають оксиду азоту, який модулює кровотік і клітинну адгезію в судинах, а також окиснювально-відновний статус паренхіматозних клітин печінки [99, 100].

Як уже було зазначено, важливою причиною розвитку реперфузійних ушкоджень вважають посилення процесів радикалоутворення, порушення балансу між генерацією активних форм кисню і факторами антиоксидантного захисту, тобто прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Дані щодо накопичення значної кількості реактивних форм кисню і реактивних форм азоту, в тому числі й пероксинітриту, в ураженому органі та організмі в цілому в період ішемії доведено численними дослідженнями [29, 100, 101].

Така виражена активація вільнорадикальних процесів призводить до виснаження ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантної системи. Порушення захисту печінки від окиснювального стресу при ішемії-реперфузії пов'язане зі зниженням активності таких ферментів, як супероксиддисмутаза і каталаза, втратою глутатіоносинтезувальної здатності печінки [29, 100, 101]. Збільшення вмісту вільних радикалів та виснаження резервів антиоксидантного захисту в печінці при ішемії-реперфузії спричиняє руйнацію клітинних мембран, що супроводжується наростанням явища цитолізу через руйнацію клітинних мембран гепатоцитів [98, 102].

У період реперфузії відновлюється приплив кисню до ішемізованих клітин. Ще одним джерелом формування вільних радикалів при цьому стає фермент ксантиноксидаза. Під його впливом відбувається катаболізм пуринів з утворенням $O_2^{\cdot-}$. При тривалій ішемії тканин накопичуються продукти розпаду пуринів. Надалі при реперфузії рівень кисню відновлюється і ксантиноксидаза продукує підвищену кількість токсичних супероксиду і перекису водню.

Мітохондрії, які за умов гіпоксії вже перебудувалися на інший шлях вироблення енергії, при раптовій подачі кисню починають також виробляти активні кисневі радикали, що призво-

дять до ураження тканин. Клітини гинуть не на висоті ішемії, а після повного або часткового відновлення кровотоку, не в змозі встояти перед окиснювальним ударом реактивних форм кисню. Порушення перенесення електронів по дихальному ланцюгу органел зумовлює зниження продукування АТФ, втрачається стабільність внутрішньої мембрани мітохондрій, що спричиняє їх набряк та руйнування [100]. На даний час більшість учених переконана, що саме реперфузія (відновлення доступу кисню) і запускає механізм клітинної загибелі, апоптоз або некроз клітин при ішемії-реперфузії [98].

Як показали результати досліджень, оксид азоту при даній патології проявляє антиоксидантну дію, що може бути пов'язано зі зниженням токсичності супероксид аніон радикала. Оксид азоту реагує з $O_2^{\bullet -}$ з утворенням пероксинітриту, тобто діє як перехоплювач супероксид аніон радикала. Це не дозволяє продовжити ланцюгову реакцію, яка призведе до генерації інших вільних радикалів, таких, як перекис водню і гідроксид. Призначення донорів оксиду азоту і попередників його синтезу запобігає зростанню вмісту супероксид аніон радикала та відновлює активність супероксиддисмутази, каталази і вміст відновленого глутатіону [103–105].

Окрім того, оксид азоту інгібує дихання мітохондрій і, тим самим, зменшує генерацію активних форм кисню після відновлення кровотоку. Оксид азоту може модулювати клітинне дихання шляхом інгібування цитохром-с-оксидази в період ішемії, тобто створити адаптивне прекодиціонування. Він конкурує з киснем за зв'язування із цитохром-с-оксидазою, тому взаємодія NO з електронтранспортним ланцюгом більш виражена, коли є нижча концентрація кисню, тобто як при ішемії [29]. У період реперфузії оксид азоту запобігає різкому відновленню перенесення електронів по дихальному ланцюгу, тому генеруються менш активні форми кисню [106].

Оксид азоту перешкоджає перетворенню H_2O_2 і міоглобіну в ферилміоглобін, що також попереджує ініціювання процесів перекисного окиснення ліпідів [29, 99].

Реактивні кисневі продукти під впливом ферменту ксантиноксидази беруть активну участь в утворенні молекул адгезії на поверхні лейкоцитів і редукції сильного антиадгезивного агента – NO. Як наслідок лейкоцити починають взаємодіяти з ендотелієм посткапілярних венул, діapedезувати в периваскулярний простір, індукувати ураження паренхіматозних клітин через пряме вивільнення антиоксидантів і гідролітичних ферментів, посилювати ішемічне ушкодження шляхом руйнування мікроциркуляторного бар'єра [107]. Використання трьох різних донорів оксиду азоту показало, що він інгібує такі молекули адгезії, як VCAM-1, ICAM-1, E-selectin [29].

У процесі ушкодження клітин при ішемії-реперфузії печінки бере участь велика кількість цитокінів. Прозапальні інтерлейкіни при цьому виді ураження найбільшою мірою виділяються клітинами Купфера. Вони ж продукують хемокіни, тобто цитокіни з хемоатрактантними властивостями, важливі для таксису нейтрофілів і часткового ураження гепатоцитів [98, 108]. Цитокінами, які найчастіше досліджують при ішемії-реперфузії печінки, є TNF- α та IL-1. Фактор некрозу пухлин- α – плейотропний цитокін, який продукують різні типи клітин у відповідь на запальні подразники. Він модулює хемотаксис і активацію лейкоцитів та викликає утворення активних форм кисню в клітинах Купфера. Інтерлейкін-1 також сприяє цьому та здійснює рекрутизацію нейтрофілів [77]. Фактор некрозу пухлин- α є стимулятором для безперервної інфільтрації в печінці поліморфноядерних нейтрофілів, що вважають критичною подією в розвитку ішемії-реперфузії. Він здатен стимулювати синтез хемокінів в ішемізованих тканинах, а також регулювати транскрипцію генів, пов'язаних із запальною відповіддю. Оксид азоту модулює експресію TNF- α в період реперфузії. Досліди на трансгенних мишах, в яких відсутня iNOS, продемонстрували протекторну дію оксиду азоту проти апоптозу, індукованого TNF- α . Результати експериментальних досліджень показали, що донори оксиду азоту при ішемії пригнічують TNF- α . Експресію IL-1 також модулює оксид

азоту, а попередники синтезу NO зменшують його експресію [109, 110]. Результати досліджень також продемонстрували, що NO регулює виділення макрофагами запальних хемокінів, білків MİK-1 та MİK-2 [29].

Антиапоптичний ефект оксиду азоту при ішемії-реперфузії деякі дослідники пов'язують із зменшенням відповіді гуанілатциклази на індукуючий вплив NO, пригніченням експресії генів р53 та Bcl-2. Призначення донорів оксиду азоту при ішемічному інсульті продемонструвало зниження вмісту р53, що корелювало з рівнем апоптозу. Застосування L-аргініну попереджувало розвиток апоптозу і некрозу при ішемії-реперфузії [49].

Відомо, що NO проявляє цитопротекторний вплив на мікроциркуляцію, яка порушується в ранній період реперфузії. Ступінь ураження при цьому залежить не від тривалості реперфузії, а від часу ішемії. У досліджах на щурах із застосуванням інгібітора NO-синтази цю властивість NO було підтверджено [111].

Генерація NO в печінці з L-аргініну зменшує ушкодження гепатоцитів і порушення мікроциркуляції в органі після ішемії-реперфузії, а інгібування NOS, викликане L-NMMA, за умов ішемії призводить до підвищення активності АлАТ у плазмі крові тварин [112].

Показано залежність між розвитком порушень функцій печінки при її ішемії-реперфузії та інгібуванням різних ізоформ NO-синтази. При цьому неселективний інгібітор NOS N-нітро-L-аргінін проявляє більш виражений негативний вплив на печінку, ніж селективний – аміногуанідин [103, 113].

Результати експериментальних досліджень свідчать про протекторний ефект донорів оксиду азоту і попередників його синтезу в профілактиці та усуненні наслідків ішемії-реперфузії. Було показано, що після ішемії печінки, перетискання ворітної вени і печінкових артерій з подальшою реперфузією у щурів підвищується активність iNOS і АлАТ через 12–24 год [114]. Результати досліджень, проведених на ізольованій печінці щура, показали, що введення у перфузійний розчин амінокислоти L-аргініну (3 мкмоль/мл) викликає зниження у перфузаті активності АлАТ

на 33 % і АсАТ на 44 %. Зменшення активності виведених ізольованою печінкою ферментів може свідчити про протекторну дію оксиду азоту на клітини органа [115].

Результати інших науковців, навпаки, показали, що інгібування NO-синтази L-NAME знижує патологічні наслідки ішемії-реперфузії [116, 117]. Зокрема, вони продемонстрували, що L-NAME (30 мг/кг, внутрішньовенно) викликає зменшення периферичного кровотоку в печінці щурів і підвищення в них артеріального тиску порівняно з впливом натрію хлориду [118].

М. М. Ходосовський (2006) у дослідженнях на кроликах встановив, що 30-хвилинна ішемія печінкової артерії не змінює активності АлАТ і АсАТ у печінковій венозній крові. У постішемичний період ті ж показники збільшуються, а L-аргінін на тлі інгібування ендogenous продукування NO L-NAME не проявляє протекторного впливу на печінку. Було також встановлено, що інгібування NO-синтазної активності в організмі тварин призводить до порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу в період ішемії-реперфузії печінки. Інфузія L-аргініну перед початком реперфузійного періоду сприяє нормалізації прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу й активності АлАТ і АсАТ у крові [119].

Під час експериментальних досліджень *in situ* визначали концентрацію загального білка у перфузаті інтактної ізольованої печінки і при введенні у перфузійний розчин L-аргініну. Було встановлено, що в процесі перфузії інтактної печінки протягом 2 год у перфузаті вміст загального білка зменшується на 36 %, а при індукції L-аргініном – на 59 % від початкової величини (перші 30 хв перфузії інтактної печінки). Отже, оксид азоту спричиняє протекторну дію на вихід білків із клітин печінки або зниження їх синтезу в органі [120].

Навпаки, інгібітор iNOS аміногуанідин дозозалежно підвищує концентрацію білків у перфузаті ізольованої печінки. Велика концентрація препарату в перфузаті проявляє цитотоксичну дію на структуру печінки, що викликає руйнування гепатоцитів і, отже, вихід у перфузат білків та пептидів. Такий висновок під-

тверджується зростанням активності АлАТ у перфузаті ізольованої печінки при дії на орган аміногуанідину [121].

При патологічних процесах, що перебігають на тлі гіпоксії чи ішемії, роль NO-синтазного механізму може знижуватись, а активність нітритредуктазного – підвищуватись [122, 123]. Активізація нітритредуктазної компоненти за умов гіпоксії чи ішемії може бути однією зі складових ішемічного ушкодження в період реоксигенації [124].

В останні роки було висунуто гіпотезу про існування феномену пристосування до тимчасової ішемії (Ischemic preconditioning). Це адаптивне явище направлене на пристосування тканин і клітин організму до коротких періодів ішемії та захищає їх від можливої подальшої тривалої ішемії. Такий адаптаційний процес уперше було описано стосовно міокарда, однак в останні роки дослідження продемонстрували можливість виникнення ішемічного прекодиціонування і в печінці [125]. С. Peralta та співавт. (1999) розглядають оксид азоту як центральний медіатор пристосування до ішемії [126]. Результати проведених нещодавно досліджень показали наявність взаємозв'язку між рівнем NO та покращенням оксигенації [127] і мікроциркуляції в печінці [128]. Крім того, донори оксиду азоту і попередники його синтезу проявляють подібний до ішемічного прекодиціонування вплив щодо зростання виживання експериментальних тварин та попередження ішемії-реперфузії.

ОКСИД АЗОТУ І РЕГЕНЕРАЦІЯ ПЕЧІНКИ

Регенерація печінки після втрати її тканини має вирішальне значення для відновлення гомеостатичної ролі органа. Втрату маси печінки може викликати введення гепатотоксичних хімічних речовин (наприклад тетрахлорметану), однак найчастіше регенерацію печінки вивчають під час проведення хірургічної процедури, що полягає в резекції $\frac{2}{3}$ маси печінки у гризунів (щурів та мишей), техніка відома як часткова гепатектомія (ЧГЕ) [129]. Завдяки тому, що печінка гризунів має багато часток, три

з п'яти часток (становлять $\frac{2}{3}$ маси печінки) можна видалити за допомогою простої хірургічної процедури, не завдаючи тканинних ушкоджень залишковим двом часткам, які, у свою чергу, збільшуються в розмірах, щоб відновити сукупність, еквівалентну масі вихідних п'яти часток. Процес у щурів та мишей завершується протягом 5–7 днів після операції [130]. Відтворюваність ЧГЕ за вилученою масою і точність хронометражу послідовності наступних подій зробили її найкращим підходом для експериментального дослідження регенерації печінки. У клінічних умовах цю процедуру проводять і людям з метою резекції поодиноких метастазів у печінці або відновлення після отримання травми тощо.

Однією відмінною характеристикою регенеративного процесу після ЧГЕ є здатність печінки рости до повного відновлення розміру та функціональності органа. Таким чином, загальновищезначим є факт про наявність точної картини подій (вивільнення та модуляція факторів росту і цитокінів), що контролюють послідовні етапи регенерації після ЧГЕ [131]. Однак природа чинників і ранніх сигналів, що беруть участь у відборі клітин для входу в клітинний цикл поділу, ще далеко не повністю зрозуміла. Порушення рівноваги між стимуляцією та пригніченням гена клітинного циклу при ЧГЕ власне пояснює, чому регенерація печінки залежить від процесу росту. Протягом 30 хв після ЧГЕ індукується кілька генів, які сприяють регенерації: перетворювач сигналу, активатор транскрипції-3 (Stat-3), NF- κ B, ССААТ/енхансер, що зв'язує білок b (C/EBPb), та білок-активатор 1 (AP-1), які, як відомо, відіграють спільну роль у внутрішньоклітинних сигнальних каскадах, що призводять до синтезу ДНК. Ці фактори транскрипції регулюють експресію багатьох гепатоцитарних генів, включаючи iNOS, який регулюється в найближчі години після ЧГЕ. Оксид азоту починає виділятися протягом 30 хв після ЧГЕ, досягаючи максимального рівня через 5 год (фаза прогресування клітинного циклу), і повертається до основного рівня через 18 год після операції [131]. Було продемонстровано помітне зниження піка синтезу ДНК у гепатектомізованих щурів

після попереднього застосування двох інгібіторів iNOS (специфічного інгібітора аміногуанідину та неспецифічного інгібітора NG-монометил-L-аргініну). Так само науковці показали порушення регенерації печінки в мишей з дефіцитом iNOS. Ці результати свідчать про позитивний вплив NO на регуляцію регенеративного процесу на ранніх стадіях. Цікавим є те, що він надходить виключно в печінку, і, мабуть, молекула повністю використовується її тканиною. Такий висновок підтверджується повною відсутністю NO у крові, яку було визначено шляхом утворення нітросил-гемоглобінового комплексу, а також відсутністю змін концентрації нітритів у плазмі, NO-похідного метаболіту, що є стабільнішим, ніж сам оксид азоту [132]. Після ЧГЕ печінкову активність iNOS та рівні її РНК-месенджера виявлено виключно в печінці, що вказує на місцевий ефект [129, 133]. Відносний внесок кожного типу клітин печінки (клітин Купфера, гепатоцитів і, можливо, ендотеліальних клітин) у загальну активність iNOS та синтез NO, як видається, відрізняється. Однак, оскільки NO може легко дифундувати через клітини, походження цієї молекули не є важливим для здатності сприяти внутрішньоклітинним змінам у сусідніх клітинах. Дані наукових досліджень показують важливість цитокінів у процесі регенерації печінки. Коли значну частину печінки видаляють при ЧГЕ, посилена локальна експресія TNF- α запускає продукування іншого цитокіну – IL-6, і обидва цитокіни необхідні для ініціювання подальшої проліферації гепатоцитів. Результати аналізу *in vivo* мишачих генів iNOS свідчать про те, що активації окремо TNF- α або лише IL-6 недостатньо для активації транскрипції iNOS, але коли ці два цитокіни поєднуються, відбувається ап-регуляція [134].

Огляд літератури дозволяє припустити, що активація NO як сигнальної молекули різних клітинних механізмів може сприяти або росту клітин, або їх загибелі. Оксид азоту відіграє важливу та різноманітну роль у процесі регенерації печінки, потенційно може бути анти- або проапоптотичним. Експериментальні дані показують, що експресія iNOS індукується на ранніх стадіях регенерації печінки після ЧГЕ при великій кількості NO. Коли умови

сприятливі для утворення пероксинітриту, NO, утворюючи пероксинітрит, може ушкодити клітинні компоненти, такі, як мітохондрії, що спричиняє відкриття мембранних перехідних пор з подальшим вивільненням цитохрому с у цитоплазму. Крім того, NO може збільшувати експресію проапоптичних білків Вах та р53, що призводить до загибелі клітин. На ранніх стадіях регенерації печінки невелика кількість виробленого NO є необхідною і, можливо, достатньою для підвищення кількості антиапоптичного білка Bcl-xL, що захищає від апоптичної загибелі клітин. Крім того, такий рівень NO забезпечує максимальне зростання рівня VEGF через 72 год після гепатектомії, що потрібно для підтримки синусоїдальної перфузії та індукції неоваскуляризації [129]. Це підкреслює регульовальну роль NO на ранніх стадіях регенерації печінки, при яких надмірне його продукування є наслідком активації iNOS. Цікавим вважають те, що збільшення рівня NO на 35 % на ранніх стадіях ЧГЕ зумовлює поліпшення регенерації печінки. Лікарські препарати, які можуть модулювати рівень NO, широко використовують як терапевтичні засоби для сприятливого регулювання судинного середовища. Це дає можливість застосовувати дані препарати або навіть розробляти нові гепатотропні засоби, які регулюють рівень NO, з метою покращення процесу регенерації печінки.

МОДУЛЯТОРИ СИНТЕЗУ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ УРАЖЕННІ ОРГАНІВ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СФЕРИ

Унікальні біологічні властивості оксиду азоту і його участь у різноманітних фізіологічних та патологічних процесах пояснюють значимість створення препаратів, які б регулювали синтез оксиду азоту і могли б застосовуватися в терапії багатьох хвороб, у тому числі й печінки.

Лікування патологічних станів, пов'язаних з дефіцитом ендотеліального NO, вимагає його компенсації. Це здійснюється перш за все шляхом використання донорів NO (ліків, що ви-

вільняють NO) та попередників його синтезу (L-аргініну, глутамінової кислоти, орнітину) [135]. Такі донори оксиду азоту, як нітрати, нітрити, S-нітрозотіоли, вже давно відомі в медицині, проте не знайшли застосування при захворюваннях печінки через швидкий метаболізм, розвиток толерантності й цілий ряд побічних ефектів. Препарати, що опосередковано стимулюють виділення NO (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, β -блокатор небіволол), мають виражений вплив на серцево-судинну систему, і їх використання в гепатології обмежене [136, 137]. Нині розробляють принципово нові лікарські засоби, що здатні стимулювати синтез оксиду азоту в організмі. Це діазеніумдіолати (відомі як NONO-нати). На даний час їх досліджують на експериментальних моделях серцево-судинних захворювань [138].

Новою віхою у лікуванні захворювань, що супроводжуються порушенням синтезу оксиду азоту, можуть стати препарати L-аргініну – біологічного попередника синтезу NO. Цілком логічно було б стверджувати, що при підвищенні концентрації субстрату, зокрема L-аргініну, зростає і кількість продуктів його метаболізму, тобто оксиду азоту і його стабільних метаболітів.

Гепатопротекторні властивості попередника синтезу оксиду азоту – L-аргініну пов'язані з його здатністю зменшувати в'язкість зон білково-ліпідного контакту і підвищувати активність мембранозв'язаних ферментів P450, що забезпечує детоксикаційну функцію печінки, в тому числі й окиснення ксенобіотиків. У процесі розщеплення L-аргініну утворюються пролін, сечовина, поліаміни, гуанінові сполуки, що проявляють антиоксидантні властивості й впливають на стабільність біомембран та активність ферментів [139, 140].

L-аргінін бере участь у цитоплазматичному, ядерному, креатиніновому синтезі, а також, завдяки здатності активізувати карбамоїлфосфатсинтетазу гепатоцитів і глутамінсинтетазу, каталізує утворення сечовини та нетоксичного глутаміну з аміаку. Як інтермедіатор ендогенний L-аргінін збільшує аміакнейтралізувальну спроможність циклу Кребса [141]. Встановлено

здатність L-аргініну покращувати мікроциркуляцію, зменшувати гіпоксію, сприяти усуненню венозного стазу в порталній системі за рахунок стимуляції NO-синтази і, тим самим, підвищувати резистентність гепатоцитів. Дефіцит L-аргініну призводить до переключення орнітинового циклу на синтез піримідинових основ, сприяє гіперамоніємії і підсиленій екскреції оротової кислоти із сечею [142–144]. З огляду на вищезазначене, при ушкодженні гепатоцитів доцільним вбачається додаткове введення цієї амінокислоти, особливо за наявності ознак зниження детоксикуючої, синтезувальної та інших функцій печінки.

Відомим на сьогодні лікарським засобом, який використовують для лікування токсичних уражень печінки, є вітчизняний препарат «Глутаргін» виробництва фармацевтичної компанії «Здоров'я» (м. Харків).

Глутаргін (L-аргініну L-глутамат) є сіллю двох амінокислот: L-аргініну і глутамінової кислоти. Крім L-аргініну, гепатопротекторні властивості проявляє і глутамінова кислота, що бере участь у детоксикації аміаку, утворюючи нетоксичний глутамін, який, у свою чергу, посилює виділення нирками NH_4 у вигляді амонієвої солі. Здатність глутамінової кислоти прискорювати окиснення і відтворення мітохондріального сукцинату має важливе значення за умов ураження печінки [145, 146]. Біохімічна роль глутамінової кислоти полягає в регуляції орнітинового циклу, оскільки N-ацетилглутамат є кофактором карбамоїлфосфатсинтази. Одночасно глутамінова кислота бере безпосередню участь у глутамінсинтетазній реакції у перивенозних гепатоцитах, міоцитах, астроцитах, зв'язуючи аміак, а в перипортальних гепатоцитах – як донор аміногруп для всіх амінокислот орнітинового циклу [147]. Глутамінова кислота стимулює передачу збудження в синапсах центральної нервової системи, має антинейротоксичний вплив, стимулює окиснювальні процеси, сприяє синтезу аденозинтрифосфорної кислоти, що суттєво за наявності супутньої енцефалопатії. Приблизно 13 % екзогенного глутаміну в кишечнику перетворюється в цитрулін. Глутамін плазми – попередник 80 % цитруліну, який, у свою чергу, є попередником 10 %

L-аргініну плазми [148]. З огляду на позитивний вплив L-аргініну і глутамінової кислоти на метаболічний обмін у гепатоцитах, доцільне їх екзогенне введення при порушенні функцій печінки.

У результаті проведення експериментальних досліджень встановлено, що при різноманітних патологічних станах на тлі застосування глутаргіну пригнічуються процеси ліпопероксидації та покращується енергетичний обмін, коригується кислотно-основний стан тканин, проявляється антиоксидантна і мембраностабілізуюча дія, зростає стійкість організму до гіпоксії [149–151].

На моделях гострої та підгострої гіперамоніємії було показано, що зазначений засіб проявляє виражену аміакозне-шкодуючу дію: зменшуються клінічні прояви інтоксикації і летальність тварин, знижується рівень аміаку в крові й мозку і азотемії, активується сечовиноутворення як основний процес утилізації аміаку в організмі. Механізм гіпоамоніємічної та анти-токсичної дії L-аргініну L-глутамату зумовлений метаболічними властивостями L-аргініну і глутамінової кислоти як субстратів та їх регуляторними властивостями як активаторів ферментів у реакціях знешкодження NH_3 у печінці – циклі синтезу сечовини і глутамінсинтетазній реакції. При отруєнні HCl-гідразином препарат проявляє високу антидотну ефективність, маючи високі ступені індексу захисту й антидотної потужності [35].

Універсальність дії цього препарату при патологічних процесах різного походження дослідники пов'язують із здатністю знижувати прояви синдрому «метаболічної інтоксикації» через стимуляцію знешкодження аміаку в циклі синтезу сечовини [152].

Результати досліджень групи науковців показали, що, як і L-аргінін, глутамін має імуномодуючі властивості. Встановлено, що комбінація цих амінокислот приводить до зниження концентрації таких цитокінів, як TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-6, а самостійне застосування глутаміну викликає зменшення рівня тільки IL-8 та IL-6 і не впливає на продукування TNF- α [153].

Аналіз впливу L-аргініну L-глутамату на гепатоцити показав, що він стимулює накопичення клітинної енергії у вигляді

креатинфосфату, зменшує вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів та збільшує резерви ендogenousної антиоксидантної системи, сприяє зниженню активності ферментів цитолізу, покращує транспортування кисню до тканин і його утилізацію. У процесі дослідження гепатопротекторної активності L-аргініну L-глутамату *in vitro* встановлено, що він суттєво зменшує ступінь загибелі ізольованих гепатоцитів при дії тетрахлорметану на культуру клітин, що супроводжується нормалізацією активності амінотрансфераз, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, показників перекисного окиснення ліпідів [154]. Як свідчать результати досліджень О. М. Олещук (2014), повторне впродовж 7 днів введення L-аргініну L-глутамату здоровим щурам спричиняє зростання вмісту кінцевих продуктів метаболізму цього оксиду в печінці, не змінює активності ферментів цитолізу, призводить до зниження вмісту продуктів ліпопероксидації, що корелює з показниками системи антиоксидантного захисту, підвищення активності ферментів мітохондрій, достовірно не змінює активності процесів детоксикації та зменшує прояви ендотоксикозу [155].

На різних моделях ушкоджень печінки показано, що L-аргініну L-глутамат проявляє виражену мембраностабілізуювальну, дезінтоксикаційну й антиоксидантну дію, ефективно відновлює білоксинтезувальну та ліпотропну функції печінки. При гострому CCl_4 -гепатиті в щурів глутаргін послаблює зовнішні ознаки інтоксикації, достовірно і рівноважно нормалізує приріст маси тіла, а в дозі 100 мг/кг запобігає патологічному збільшенню відносної маси печінки та знижує у крові активність АлАТ і АсАТ. При парацетамоліндукованому гепатиті в щурів L-аргініну L-глутамат також проявляє мембранопротекторну дію, зменшуючи у крові відносно нелікованого контролю активність ферментів цитолізу. Було достовірно встановлено, що препарат послаблює морфодеструкцію печінки, спричинену парацетамолом, істотно знижуючи дистрофію і некроз її тканини з активацією репаративних процесів. Незалежно від рівня доз і шляхів введення препарат викликає зростання вмісту в гепа-

тоцитах цитохрому P450. Результати досліджень показали, що глутаргін дозозалежно зменшує тривалість тіопенталового сну в здорових щурів, що свідчить про активацію процесів мікросомального окиснення при його застосуванні [35]. Позитивний вплив на білоксинтезувальну функцію печінки в динаміці лікування L-аргініну L-глутаматом продемонстровано на моделі її токсичного ураження, і він пов'язаний з активацією ядерного апарату гепатоцитів, збільшенням вмісту цитозинових, аденінових і гуанінових нуклеотидів, ДНК, зростанням вмісту хроматину в ядерному апараті клітин печінки [145]. Глутаргін позитивно впливає на обмін ліпідів, який порушений у хворих на хронічний гепатит, що зумовлено його здатністю відновлювати процеси естерифікації холестеролу (зниження гіперхолестеролемії на тлі підвищення вдвічі рівня ефірів холестеролу) [156].

Однак, враховуючи все вищесказане, більшість дослідників таку багатовекторність впливу L-аргініну та глутаргіну пояснює перш за все їх здатністю модулювати синтез оксиду азоту в організмі [141, 144]. Наявний у складі глутаргіну L-аргінін покращує мікроциркуляцію, сприяє усуненню венозного стазу в портальній системі, зменшує гіпоксію, підвищує резистентність гепатоцитів [156]. На думку В. М. Фролова (2003), власне це обґрунтовує можливість застосування глутаргіну як на гострій стадії гепатиту (як детоксиканта й донора NO), так і в період реконвалесценції (як гепатопротектора) [146].

L-орнітину L-аспартат – це поєднання ендогенних амінокислот, яке має здатність до підвищеного виведення аміаку резидуальними гепатоцитами та скелетними м'язами у пацієнтів із цирозом. Водночас, як свідчать результати нещодавно проведених досліджень, він чинить прямий захисний вплив на печінку. Один із протекторних механізмів гепатопротекторної дії пов'язаний із системою оксиду азоту. Припускають, що зміни синусоїдальної перфузії при гепатиті, стеатозі, фіброзі печінки призводять до здавлення синусоїдальних просторів та, як наслідок, до порушень мікроциркуляції в печінці. Відповідно, підвищення синтезу вазоактивного модулятора оксиду азоту чи його вивільнення

може бути новою ефективною стратегією запобігання хворобам печінки та їх лікування. Результати досліджень показали, що лікування L-орнітину L-аспаратом забезпечує значне збільшення (у 2,5 раза) вмісту L-аргініну в плазмі крові. Зростання рівня циркулюючого L-аргініну також було виявлено у пацієнтів із цирозом, які пройшли лікування L-орнітину L-аспаратом. Ці дані свідчать про те, що механізм, завдяки якому L-орнітину L-аспарат покращує мікроциркуляцію та зумовлює протекторний ефект у печінці, базується на активації синтезу оксиду азоту [157–159].

Проведення наукових досліджень щодо вивчення ролі системи L-аргінін – оксид азоту значно активізувалось після ідентифікації конкурентних неселективних інгібіторів NO-синтази та селективних блокаторів iNOS [160]. Найширше з діагностичною та лікувальною метою використовують аналоги L-аргініну, які є конкурентними інгібіторами NO-синтази. Такі представники цієї групи речовин, як N-монометил-L-аргінін, N-нітро-L-аргінін метиловий ефір, N-нітро-L-аргінін, здатні гальмувати вироблення NO обома типами ізоферментів: конститутивним та індукцибельним [160]. Речовина 7-нітроіндазол є селективним інгібітором конститутивних ендотеліальної та нейрональної NO-синтаз, а ARL 17477, 1400W, аміногуанідин, мелатонін – селективними інгібіторами індукцибельної NOS [160–162].

N-нітро-L-аргінін є конкурентним інгібітором синтезу NO з амінокислоти L-аргініну, що утворюється в результаті ферментативної реакції. Він послаблює синтез оксиду азоту і підвищене його утворення в печінці, викликане введенням ліпополісахариду [163].

Серед неселективних блокаторів NOS виділяється N-нітро-L-аргінін метиловий ефір. Завдяки своїй ліпофільній структурі він добре проникає через мембрани [164]. Усередині клітини L-NAME, який є проліком, піддається деестерифікації і стає еквівалентом L-нітро-L-аргініну, потужного інгібітора всіх ізоформ NOS із перевагою до cNOS [165].

N-нітро-L-аргінін та його метиловий ефір (L-NAME), на відміну від N-монометил-L-аргініну, проявляють наростаючий і

незворотний інгібуючий вплив на активність NOS. Окрім того, іншою особливістю L-NAME є його здатність блокувати мускаринові холінергічні рецептори. Таку дію він проявляє лише в концентрації 20–30 мг/кг.

Під час експериментальних досліджень вивчали взаємозв'язок між вмістом супероксид аніона та оксиду азоту в печінці *in vivo* при введенні L-NAME. Встановлено, що за фізіологічних умов пригнічення ферментативного синтезу оксиду азоту шляхом введення L-NAME не збільшує вмісту супероксиддисмутази ні в гепатоцитах, ні в синусоїдальних ендотеліальних клітинах. Проте доведено, що на тлі ураження ліпополісахаридами інгібіція синтезу NO L-NAME підвищує утворення супероксид аніона [166].

Серед селективних інгібіторів iNOS виділяється аміногуанідин, який не має амінокислотної будови. Він інгібує iNOS на рівні L-NAME, але в 100 разів слабший відносно eNOS. Якщо аміногуанідин порівнювати з L-NAME, то він є в 3 рази потужнішим інгібітором iNOS та має у 200 разів слабшу дію як блокатор eNOS [167].

Механізм селективної інгібуючої дії аміногуанідину на індукцибельну NOS можна пояснити не тільки конкурентним інгібуванням на рівні субстрату, але, на думку дослідників, здатністю препарату знижувати експресію ферментозалежних генів у гепатоцитах [168].

Відомо, що препарат виражено пригнічує синтез оксиду азоту в організмі. Показник інгібування синтезу оксиду азоту за умов його індукції ліпополісахаридами та прозапальними цитокінами при застосуванні аміногуанідину є вищим (53,7 %), ніж за введення L-NAME (38,9 %) [168].

У ряді робіт показано, що аміногуанідин, який вводили тваринам з гіпоксією чи ішемією, проявляв нейропротекторну дію [169, 170]. Здатність препарату впливати на неферментативне глікозилювання обґрунтовує його можливе використання як засобу для лікування ускладнень цукрового діабету [168]. При експериментальному цукровому діабеті аміногуанідин спричиняє подальше прогресування процесів переокиснення мембранних

ліпідів на тлі гальмування синтезу оксиду азоту, дещо знижує рівень глюкози та глікозильованого гемоглобіну [171]. Встановлено, що введення шурам аміногуанідину зумовлює зменшення вмісту стабільних продуктів метаболізму оксиду азоту і рівня карбонільних груп білків у лейкоцитах та плазмі крові як за фізіологічних умов, так і при цукровому діабеті у тварин. Відзначено зниження рівня фрагментованої ДНК та кількості клітин з підвищеним вмістом білків p53 і Bcl-2 у лейкоцитах щурів за цукрового діабету при введенні аміногуанідину [172].

Деякі дослідники показали гепатопротекторний вплив аміногуанідину. Так, його введення знижує гепатотоксичність ліпополісахаридів у щурів із цирозом без впливу на показники окиснювального стресу в печінці [173]. У дослідженнях, проведених на здорових тваринах *in vivo*, препарат також не впливав на процеси ліпопероксидації [174]. Однак інші дослідники встановили, що введення тваринам аміногуанідину значною мірою попереджує накопичення в гепатоцитах малонового діальдегіду, а також формування запальної відповіді на введення мікробного ліпополісахариду й ад'юванту Фрейнда, пригнічується активність ферментів окиснювальної та кон'югаційної фаз метаболізму ксенобіотиків, зменшуються зміни фосфоліпідного складу мікросомальних мембран [175]. Профілактичне перед ксенобіотиками (кокаїном, ацетамінофеном, тіоацетамідом і тетрахлорметаном) введення аміногуанідину значно знижує некрогенний ефект гепатотоксинів, зменшує активність ліпопероксидації та цитолізу.

Тривале призначення аміногуанідину при цирозі значно знижує рівень нітратів і порталний тиск, а також аортальну експресію індукбельної та ендотеліальної NO-синтаз. Окрім того, застосування препарату при цій патології значно зменшує смертність тварин і ступінь ураження печінки при цирозі, який викликають шляхом перев'язування жовчних проток. Водночас, на відміну від аортальної, активність кальціезалежної та кальцієнезалежної синтаз оксиду азоту в печінці зростає [167].

Результати досліджень А. П. Салей та співавт. (2008, 2009) показали, що даний гуаніловий гідразин дозозалежно підвищує

концентрацію білків у перфузаті ізольованої печінки, що свідчить про цитотоксичну дію високих доз препарату на структуру органа, яка викликає руйнування гепатоцитів, а отже, вихід білків і пептидів у перфузат. Це підтверджується також зростанням активності АлАТ у перфузаті ізольованої печінки при дії на орган аміногуанідину [121, 176].

Аміногуанідин проявляє також інші НО-незалежні ефекти. Він інгібує метаболізм гістаміну, пригнічує катаболізм поліамінів, активність каталази й інших мідь- та залізовмісних ферментів. Позитивною є здатність препарату впливати на неферментативне глікозилювання, що обґрунтовує можливість його використання як засобу для лікування ускладнень цукрового діабету, і пригнічувати оксидативну модифікацію ліпопротеїнів низької щільності [167, 168].

Іншим препаратом, який має здатність селективно пригнічувати активність тільки індуцибельної ізоформи синтази оксиду азоту, є мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) – нейрогормон, який продукується не тільки епіфізом, але і сітківкою ока, клітинами дифузної ендокринної системи травного тракту, печінки, нирок, шкіри та ін. [177]. Відомо, що цей гормон забезпечує регуляцію циркадіанних ритмів організму [178]. Препарат проявляє гіпнотичну та седативну дію, викликає антиейджинговий ефект за рахунок обмеження глутаматної активності, проявляє виражену нейропротекторну дію, тому його застосовують у комплексному лікуванні нейродегенеративних захворювань, у тому числі хвороб Альцгеймера і Паркінсона [178, 179]. Мелатонін має протипухлинну дію, яка, на думку М. Karasek та К. Winczyk (2006), зумовлена його впливом на нуклеарні рецептори RZR/ROR, а також антипроліферативною і проапоптичною активністю препарату [177]. В останні роки з'явилися повідомлення про наявність взаємозв'язку між естрогенами та антиканцерогенною дією мелатоніну при раку грудей [180].

Свою дію цей гормон проявляє, безпосередньо зв'язуючись зі специфічними білками мембрани та ядра клітини. Маленька

гідрофільна та ліпофільна молекула мелатоніну вільно проникає через клітинні мембрани і може проявляти свою біологічну дію через цитоплазматичні чи нуклеарні структури [177].

Мелатонін є досить сильним і ефективним перехоплювачем вільних радикалів. Цей епіфізарний індоламін взаємодіє з високотоксичним гідроксил-радикалом, забезпечуючи місцевий захист проти окиснювального ушкодження біомолекул у клітині [181]. Антиоксидантну дію мелатонін проявляє за рахунок кетоенольної таутомерії його молекули з утворенням активної ОН-групи, яка може бути донором протонів. Окрім прямого антирадикального ефекту, гормон діє як вторинний антиоксидант, стимулюючи активність таких антиоксидантних ферментів, як глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза [182].

Як свідчать результати експериментальних і клінічних досліджень, ця речовина має виражений імуномодулюючий потенціал. Було показано, що такі параметри імунної відповіді, як кількість імунокомпетентних клітин та їх субпопуляцій, проліферація лімфоцитів, рівень різноманітних цитокінів у крові, контролюються і корелюють із синтезом та секрецією пінеального мелатоніну і змінюються за умови екзогенного введення препарату [177, 179]. Встановлено, що імуномодулююча дія мелатоніну може бути пов'язана з інгібуванням продукції оксиду азоту шляхом пригнічення активності індукцибельної NO-синтази і зменшення індукованої продукції NF-κB [183].

Гепатопротекторну дію мелатоніну було підтверджено цілим рядом експериментальних досліджень [184–187]. Так, І. Ф. Мещищен та І. В. Мацьопа (2008) показали, що додаткове введення мелатоніну стимулює захисні антиоксидантні системи організму при гострому токсичному гепатиті, викликаному тетрахлорметаном [182]. Здатність препарату знижувати активність ферментів цитолізу, пригнічувати активність процесів ліпопероксидації, змінювати активність печінкових ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази, каталази, вміст відновленого глутатіону за умов токсичного ураження печінки чотирихлорис-

тим вуглецем підтвердили інші дослідники [184, 188, 189]. Препарат підвищує виживання тварин, зменшує активність АсАТ, АлАТ, мілопероксидази, процесів переокиснення мембранних ліпідів та кількість гепатоцелюлярних некрозів при ацетамінофеновому гепатиті в мишей [190–192]. Про ефективність застосування мелатоніну за умов ураження печінки аліловим спиртом свідчать зниження активності процесів цитолізу та ліпопероксидації, зростання вмісту відновленого глутатіону в печінці [189]. Встановлено, що повторне введення екзогенного мелатоніну покращує морфофункціональний стан печінки при ураженні адріаміцином, кадмієм, доксорубіцином та іншими токсичними агентами [193].

Було доведено, що механізм гепатопротекторного впливу мелатоніну за умов імунологічного ураження ліпополісахаридами та вакциною БЦЖ зумовлений зв'язуванням вільних радикалів, підвищенням активності супероксиддисмутази і зниженням вмісту прозапальних цитокінів (IL-1 та TNF- α) [194].

При ішемії-реперфузії печінки препарат знижує процеси цитолізу, покращує вуглеводний обмін та підвищує швидкість реперфузії [186, 187]. За умов внутрішньопечінкового холестазу, викликаного α -нафтилізотіоціанатом, та позапечінкового стазу жовчі, зумовленого перев'язуванням жовчних проток, мелатонін сприяє зниженню швидкості процесів ліпопероксидації, активності маркерних печінкових ферментів – АсАТ, АлАТ, γ -глутамілтрансферази, лужної фосфатази, вмісту білірубину в сироватці крові, зростає активність печінкових антиоксидантних ферментів, гістологічно зменшується кількість зон некрозу гепатоцитів [193, 195, 196].

Аналізуючи вищенаведені результати досліджень, можна зробити висновок, що механізм гепатопротекторного впливу мелатоніну пов'язаний з його вираженою антиоксидантною дією, здатністю пригнічувати виділення деяких прозапальних цитокінів. Деякі дослідники пов'язують захисний ефект препарату з його прямою взаємодією з G-білковими мелатоніновими рецепторами гепатоцитів [193]. Результати досліджень, проведені

Я. І. Іванків (2016, 2020), показали гепатопротекторний вплив мелатоніну при введенні його тваринам зі змодельованим цукровим діабетом, причому як 1, так і 2 типів [197–199].

Важливим механізмом гепатопротекторного впливу мелатоніну є його здатність впливати на синтез оксиду азоту, яку підтверджено цілим рядом експериментальних досліджень [185, 200, 201]. За результатами досліджень W.-G. Deng та співавт. (2006), таку властивість препарату можна пояснити інгібуючим впливом на активацію транскрипції iNOS шляхом інгібування гістону білка p300 ацетилтрансферази, тим самим пригнічуються ацетилювання білка p52, його зв'язування і трансактивація [202]. Результати досліджень E. Crespo та співавт. (1999) показали, що введення мелатоніну при ендотоксемії, викликаній ліпополісахаридами, призводить до дозозалежного пригнічення активності iNOS [185]. Встановлено його здатність знижувати виділення судинного оксиду азоту [193]. Як свідчать результати проведених досліджень, мелатонін пригнічує синтез оксиду азоту в печінці при сепсисі, холестазі, спричиненому перев'язуванням жовчних проток, ішемії-реперфузії печінки, токсичному ураженні печінки афлатоксином, тетрахлорметаном, метанолом, тіоацетамідом та на тлі ураження іонізуючою радіацією [193].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на цироз печінки / В. І. Русин, Є. С. Сірчак, О. І. Петричко, М. М. Івачевський // Укр. журн. хірургії. – 2011. – № 2 (11). – С. 9–13.
2. Hepatocellular protection by nitric oxide or nitrite in ischemia and reperfusion injury / Y. Abe, I. Hines, G. Zibari, M. B. Grisham // Arch. Biochem. Biophys. – 2009. – Vol. 484, Issue 2. – P. 232–237.
3. Hon W. M. Nitric oxide in liver diseases: friend, foe, or just passerby? / W. M. Hon, K. H. Lee, H. E. Khoo // Ann. New York Acad. Sci. – 2002. – Vol. 962, Issue 1. – P. 275–295.
4. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver diseases / Y. Iwakiri, M. Y. Kim // Trends Pharmacol. Sci. – 2015. – Vol. 36, Issue 8. – P. 524–536.

5. Farzaneh-Far R. Nitric oxide and the liver / R. Farzaneh-Far, K. Moore // *Liver*. – 2001. – Vol. 21, Issue 3. – P. 161–174.
6. Liu J. Nitric oxide and chemically induced hepatotoxicity: beneficial effects of the liver-selective nitric oxide donor, V-PYRRO/NO / J. Liu, M. P. Waalkes // *Toxicology*. – 2005. – Vol. 208, Issue 2. – P. 289–297.
7. Role of nitric oxide in liver injury. *Current molecular medicine* / T. Chen, R. Zamora, B. Zuckerbraun, T. R. Billiar // *Curr. Mol. Med.* – 2003. – Vol. 3, Issue 6. – P. 519–526.
8. Chamulitrat W. Nitric oxide production during endotoxic shock in carbon tetrachloride-treated rats / W. Chamulitrat, S. J. Jordan, R. P. Mason // *Mol. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 46, Issue 2. – P. 391–397.
9. Prooxidant and antioxidant functions of nitric oxide in liver toxicity / J. D. Laskin, D. E. Heck, C. R. Gardner, D. L. Laskin // *Antioxid. Redox Signal.* – 2001. – Vol. 3, Issue 2. – P. 261–271.
10. Kocic G. Sodium nitroprusside and peroxyntirite effect on hepatic DNases: an in vitro and in vivo study [Electronic resource] / G. Kocic, D. Pavlovic, R. Pavlovic // *Comp. Hepatol.* – 2004. – Access mode : <http://www.comparative-hepatology.com/content/3/1/6>.
11. Selective inhibition of iNOS attenuates trauma-hemorrhage/resuscitation-induced hepatic injury / W. H. Kan, J. T. Hsu, M. G. Schwacha [et al.] // *J. App. Physiol.* – 2008. – Vol. 105, Issue 4. – P. 1076–1082.
12. Апихтіна О. Л. Продукція оксиду азоту в печінці за умов впливу ацетату свинцю в експерименті / О. Л. Апихтіна, А. В. Коцюруба, І. М. Андрусишина // *Современные проблемы токсикологии*. – 2007. – № 4. – С. 22–26.
13. Forstermann U. Endothelial NO synthase as a source of NO and superoxide / U. Forstermann // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 62, Issue 2. – P. 5–12.
14. Корекція внутрішньопечінкової гемодинаміки і антиоксидантного статусу у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень при застосуванні аргініну глутамату / О. С. Шевченко, О. І. Чопорова, Г. Л. Степаненко, Н. С. Слепченко // *Укр. хіміотер. журн.* – 2012. – № 3 (27). – С. 163–166.
15. Korda M. M. Nitric Oxide and Allyl Alcohol Induced Hepatotoxicity / M. M. Korda // *Int. J. Med. and Med. Res.* – 2005. – Vol. 1, Issue 1. – P. 54–57.
16. Тэйлор Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тэйлор, Л. Х. Аларсон, Т. Р. Биллиар // *Биохимия*. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 905–923.

17. Lichten L. A. Interleukin-1 β contributes via nitric oxide to the upregulation and functional activity of the zinc transporter Zip14 (Slc39a14) in murine hepatocytes / L. A. Lichten, J. P. Liuzzi, R. J. Cousins // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2009. – Vol. 296, Issue 4. – P. 860–867.
18. Expression of inducible nitric oxide synthase in the liver is under the control of nuclear factor kappa B in concanavalin A-induced hepatitis / X. L. Ma, Y. H. Li, J. X. Gao [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23, Issue 7 (pt2). – P. 231–235.
19. Stimulation of inducible nitric oxide by hepatitis B virus transactivator protein HBx requires MTA1 coregulator / T. M. Bui-Nguyen, S. B. Pakala, D. R. Sirigiri [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, Issue 10. – P. 6980–6986.
20. Кіселик І. О. Метаболізм оксиду азоту та вірусні гепатити. Патогенетичні аспекти / І. О. Кіселик // *Інфекційні хвороби* – 2001. – № 3. – С. 47–49.
21. Distinct roles of tumor necrosis factor- α and nitric oxide in acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice / L. A. Morio, H. Chiu, K. A. Sprowles [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 172, Issue 1. – P. 44–51.
22. Корда М. М. Роль оксиду азоту в патогенезі ураження печінки ксенобіотиками / М. М. Корда, Т. Я. Ярошенко // *Мед. хімія*. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 74–79.
23. Ignarro L. J. Nitric Oxide Biology and Pathobiology / L. J. Ignarro // Elsevier Inc. – 2nd ed. – 2010. – P. 136.
24. Бабак О. Я. Механізми гепатопротекторного і токсичного впливу азоту оксиду / О. Я. Бабак, Н. В. Ярмиш, Г. Ю. Панченко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2006. – № 5. – С. 31.
25. Effect of inhibitors of nitric oxide synthase on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice / J. A. Hinson, T. J. Bucci, L. K. Irwin [et al.] // *Nitric Oxide*. – 2002. – Vol. 6, Issue 2. – P. 160–167.
26. Inhibition of inducible nitric oxide synthase worsens liver damage regardless of lipopolysaccharide treatment in small-for-size liver transplantation / M. Hu, Z. Wang, J. Cao [et al.] // *Transpl. Immunol.* – 2010. – Vol. 23, Issues 1–2. – P. 6–11.
27. Nitric oxide synthase inhibitor increases hepatic injury with formation of oxidative DNA damage and microcirculatory disturbance in endotoxemic rats / S. Takemura, Y. Minamiyama, M. Kubo [et al.] // *Hepatogastroenterology*. – 2000. – Vol. 47, Issue 35. – P. 1364–1370.

28. Корда М. М. Вплив інгібітора індукційної синтази оксиду азоту N-(3-(Амінометил) бензил) ацетамідину на гепатотоксичність алілового спирту / М. М. Корда // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, № 3. – С. 114–116.
29. Nitric oxide mechanism of protection in ischemia and reperfusion injury / L. Phillips, A. H. Toledo, F. Lopez-Neblina [et al.] // J. Invest. Surg. – 2009. – Vol. 22, Issue 1. – P. 46–55.
30. The nitric oxide donor S-nitrosoglutathione reduces apoptotic primary liver cell loss in a three-dimensional perfusion bioreactor culture model developed for liver support / J. M. Prince, Y. Vodovotz, M. J. Monga [et al.] // Tissue Eng. Part A. – 2010. – Vol. 16, Issue 3. – P. 861–866.
31. O2-Vinyl 1-(Pyrrolidin-1-yl) diazen-1-ium-1, 2-diolate Protection Against Galactosamine/Endotoxin-Induced Hepatotoxicity in Mice: Genomic Analysis Using Microarrays / J. Liu, J. E. Saavedra, T. Lu [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 300, Issue 1. – P. 18–25.
32. O2-vinyl 1-(pyrrolidin-1-yl) diazen-1-ium-1, 2-diolate (V-PYRRO/NO), protects against cadmium-induced hepatotoxicity in mice / J. Liu, W. Qu, J. E. Saavedra, M. P. Waalkes // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2004. – Vol. 310, Issue 1. – P. 18–24.
33. Близнецова Г. Н. Влияние L-аргинина и ингибиторов NO-синтазы на образование оксида азота и нитрозотиолов при токсическом повреждении печени / Г. Н. Близнецова, С. С. Артемьева, М. М. Рецкий // Биомед. химия. – 2005. – № 51 (6). – С. 656–661.
34. Kocic G. L-arginine intake effect on adenine nucleotide metabolism in rat parenchymal and reproductive tissues [Electronic resource] / G. Kocic, J. Nikolic, T. Jevtovic-Stoimenov // Scientific World J. – 2012. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3349330/pdf/TSWJ2012-208239.pdf>.
35. Меркулова Ю. В. Фармакологічне дослідження L-аргініну L-глутамату (Глутаргіну) як гіпоамоніємічного і гепатопротекторного засобу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / Ю. В. Меркулова. – Одеса, 2002. – С. 18.
36. Олещук О. М. Рівень прозапальних цитокінів та NO-синтази при гострому токсичному гепатиті та за умови введення модуляторів синтезу оксиду азоту / О. М. Олещук // Вісн. наук. дослідж. – 2013. – № 1. – С. 91–95.
37. Rodríguez-Garay E. A. Cholestasis: human disease and experimental animal models / E. A. Rodríguez-Garay // Ann. Hepatol. – 2003. – Vol. 2, Issue 4. – P. 150–158.

38. Вплив L-аргініну на спектр холатів у жовчі шурів / О. В. Бондзик, Є. М. Решетнік, С. П. Весельський, П. І. Янчук // Ученые записки Крымского федерального ун-та имени В. И Вернадского. Серия «Биология. Химия». – 2012. – Т. 25 (64), № 2. – С. 37–43.
39. Tomer G. Disorders of bile formation and biliary transport / G. Tomer, B. L. Shneider // Gastroenterol. Clinics. – 2003. – Vol. 32, Issue 3. – P. 839–855.
40. Distribution of nitric oxide synthase in normal and cirrhotic human liver / L. McNaughton, L. Puttagunta, M. A. Martinez-Cuesta [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 99, No. 26. – P. 17161–17166.
41. The role of nitric oxide in the electrical field stimulation-induced contractions of sphincter of Oddi and gallbladder strips in Guinea pigs / H. Gultekin, S. R. Erdem, S. Emre-Aydingoz, M. Tuncer // J. Pharmacol. Sci. – 2006. – Vol. 101, Issue 3. – P. 240–244.
42. Бондзик О. В. Амінокислота L-аргінін: метаболізм та вплив на печінку / О. В. Бондзик, П. І. Янчук // Вісн. Черкас. ун-ту. Серія «Біологічні науки». – 2011. – Вип. 204. – С. 8–11.
43. Nitric oxide donors stimulate bile flow and glutathione disulfide excretion independent of guanosine 3', 5'-cyclic monophosphate in the isolated perfused rat liver / M. Trauner, M. H. Nathanson, A. Mennone [et al.] // Hepatology. – 1997. – Vol. 25, Issue 2. – P. 263–269.
44. Олещук О. М. Оксид азоту та жовчовиділення / О. М. Олещук // Вісн. наук. дослідж. – 2012. – № 2. – С. 85–88.
45. Endotoxin impairs biliary glutathione and HCO_3^- excretion and blocks the choleric effect of nitric oxide in rat liver / M. Trauner, M. H. Nathanson, S. A. Rydberg [et al.] // Hepatology. – 1997. – Vol. 25, Issue 5. – P. 1184–1191.
46. Interleukin-1 receptor type I gene-deficient bile duct-ligated mice are partially protected against endotoxin / M. E. Sewnath, T. Van Der Poll, F. J. Ten Kate [et al.] // Hepatology. – 2002. – Vol. 35, Issue 1. – P. 149–158.
47. Effects of proinflammatory cytokines on rat organic anion transporters during toxic liver injury and cholestasis / A. Geier, C. G. Dietrich, S. Voigt [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38, Issue 2. – P. 345–354.
48. Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes / C. Spirli, L. Fabris, E. Duner [et al.] // Gastroenterology. – 2003. – Vol. 124, Issue 3. – P. 737–753.
49. Chattopadhyay P. Protective effect of L-arginine against necrosis and apoptosis induced by experimental ischemic and reperfusion in rat liver /

- P. Chattopadhyay, G. Shukla, A. K. Wahi // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, Issue 3. – P. 156–162.
50. Inhibition of nitric oxide synthesis during induced cholestasis ameliorates hepatocellular injury by facilitating S-nitrosothiol homeostasis / L. M. Lopez-Sanchez, F. J. Corrales, M. Barcos [et al.] // *Lab. Investigation.* – 2010. – Vol. 90, Issue 1. – P. 116–127.
 51. Nitric oxide and inducible nitric oxide synthase expression are downregulated in acute cholestasis in the rat accompanied by liver ischemia / V. Baron, J. Hernandez, M. Escalante [et al.] // *Comp. Biochem. Physiol. Part C Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 127, Issue 3. – P. 243–249.
 52. The nitric oxide donor molsidomine improves survival and reduces hepatocyte apoptosis in cholestasis and endotoxemia / K. M. Brown, J. J. Brems, F. M. Mozzam [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2003. – Vol. 197, Issue 2. – P. 261–269.
 53. Limited protective role of V-PYRRO/NO against cholestasis produced by alpha-naphthylisothiocyanate in mice / J. Liu, Y. Y. He, C. F. Chignell [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 70, Issue 1. – P. 144–151.
 54. Максимович Н. Е. Аминокислота L-аргинин и перспективы ее использования в клинике / Н. Е. Максимович, Д. А. Маслаков // *Здравоохранение.* – 2003. – № 5. – С. 35–37.
 55. Морфометрия митохондриального аппарата гепатоцитов нормальной и цирротически измененной печени крыс / Н. Н. Безбороткина, С. В. Оковитый, М. В. Кудрявцева [и др.] // *Цитология.* – 2008. – Т. 50, № 3. – С. 228–236.
 56. Скрипник І. М. Алкогольна хвороба печінки: сучасний погляд на проблему / І. М. Скрипник // *Внутренняя медицина.* – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 25–29.
 57. Nitric oxide in chronic liver disease / G. Kirkali, S. Gezer, N. Unur [et al.] // *Turk. J. Med. Scien.* – 2000. – Vol. 30, Issue 6. – P. 511–515.
 58. Dufour J. F. Nitric oxide blocks bile canalicular contraction by inhibiting inositol triphosphate-dependent calcium mobilization / J. F. Dufour, T. J. Turner, I. M. Arias // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 108, Issue 3. – P. 841–849.
 59. Role of vascular nitric oxide in experimental liver cirrhosis / N. M. Atucha, F. Nadal, D. Iyú [et al.] // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 3, Issue 1. – P. 81–85.
 60. Зуева Е. Б. Влияние оксида азота на развитие портальной гипертензии [Электронный ресурс] / Е. Б. Зуева // *Medicalexpress.* – 2008.

- Режим доступа : <http://old.medicalexpress.uz/index.php?id=5-3&lang=ru>.
61. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia / C. Guarner, G. Soriano, A. Tomas [et al.] // *Hepatology*. – 1993. – Vol. 18, Issue 5. – P. 1139–1143.
 62. Rizvi M. R. Nitric oxide and prostaglandin as mediators in the pathogenesis of hyperkinetic circulatory state in a model of endotoxemia-induced portal hypertension [Electronic resource] / M. R. Rizvi, M. Tauseef, M. Shahid // *Hepatol. Internat.* – 2012. – Access mode : <http://www.citeulike.org/article/11240592>.
 63. Hepatic and splanchnic nitric oxide activity in patients with cirrhosis / A. I. Sarela, F. M. Mihaimed, J. J. Batten [et al.] // *Gut*. – 1999. – Vol. 44, Issue 5. – P. 749–753.
 64. Nitrate kinetics in patients with compensated cirrhosis: correlation with hemodynamics / H. Shijo, M. Yokoyama, K. Ota [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* (Springer Nature). – 1996. – Vol. 91, Issue 10. – P. 2190–2219.
 65. Decreased constitutive hepatic nitric oxide synthase expression in secondary biliary fibrosis and its changes after Roux-en-Y choledochojejunostomy in the rat / H. Zimmermann, P. Kurzen, W. Klossner [et al.] // *J. Hepatol.* – 1996. – Vol. 25, Issue 4. – P. 567–573.
 66. Rockey D. C. Reduced nitric oxide production by endothelial cells in cirrhotic rat liver: endothelial dysfunction in portal hypertension / D. C. Rockey, J. J. Chung // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol. 114, Issue 2. – P. 344–351.
 67. Expression of inducible nitric oxide synthase in endotoxemic rat hepatocytes is dependent on the cellular glutathione status / T. A. Vos, H. van Goor, L. Tuyt [et al.] // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29, Issue 2. – P. 421–426.
 68. Harada K. I. Transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma / K. I. Harada, G. Shiota, H. Kawasaki // *Liver*. – 1999. – Vol. 19, Issue 4. – P. 318–325.
 69. VEGF induces nuclear translocation of Flk-1/KDR, endothelial nitric oxide synthase, and caveolin-1 in vascular endothelial cells / Y. Feng, V. J. Venema, R. C. Venema [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 256, Issue 1. – P. 192–197.
 70. Nitric oxide synthase and heme oxygenase expressions in human liver cirrhosis / B. J. Goh, B. T. Tan, W. M. Hon [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, Issue 4. – P. 588–594.

71. Expression of nitric oxide synthase isoforms in human liver cirrhosis / N. A. Mohammed, S. Abd El-Aleem, I. Appleton [et al.] // *J. Pathol.* – 2003. – Vol. 200, Issue 5. – P. 647–655.
72. Evidence against a role for inducible nitric oxide synthase in the hyperdynamic circulation of portal-hypertensive rats / M. Fernandez, J. C. Garcia-Pagan, M. Casadevall [et al.] // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 108, Issue 5. – P. 1487–1495.
73. Nitric oxide synthase activity in portal-hypertensive and cirrhotic rats / S. Kanwar, P. Kubes, B. L. Tepperman, S. S. Lee // *J. Hepatol.* – 1996. – Vol. 25, Issue 1. – P. 85–89.
74. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension / M. P. Pizcueta, J. M. Pique, J. Bosch [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 105, Issue 1. – P. 184–190.
75. Enhanced nitric oxide synthase activity in portal hypertensive rabbits / P. A. Cahill, C. Foster, E. M. Redmond [et al.] // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 22, Issue 2. – P. 598–606.
76. Mesenteric vasodilator responses in cirrhotic rats: a role for nitric oxide / R. T. Mathie, V. E. Ralevic, K. P. Moore, G. Burnstock // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23, Issue 1. – P. 130–136.
77. Normalization of nitric oxide production corrects arterial vasodilation and hyperdynamic circulation in cirrhotic rats / M. Niederberger, P. Y. Martin, P. Ginès [et al.] // *Gastroenterology.* – 1995. – Vol. 109, Issue 5. – P. 1624–1630.
78. Vallance P. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? / P. Vallance, S. Moncada // *Lancet.* – 1991. – Vol. 337, Issue 8744. – P. 776–778.
79. Reversal of liver fibrosis by the antagonism of endocannabinoid CB1 receptor in a rat model of CCl₄-induced advanced cirrhosis / F. A. Giannone, M. Baldassarre, M. Domenicali [et al.] // *Lab. Invest.* – 2012. – Vol. 92, Issue 3. – P. 384–395.
80. Wiest R. Nitric oxide and portal hypertension: its role in the regulation of intrahepatic and splanchnic vascular resistance / R. Wiest, R. J. Groszmann // *Thieme Med. Publish. Inc.* – 1999. – No. 04. – P. 411–426.
81. Hitoshi M. Pathophysiology of portal hypertension and esophageal varices [Electronic resource] / M. Hitoshi, Y. Osamu // *Int. J. Hepatol.* – 2012. – Access mode : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362051/>.

82. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl_4 -induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation / C. Guarner, J. M. González-Navajas, E. Sánchez [et al.] // *Hepatology*. – 2006. – Vol. 44, Issue 3. – P. 633–639.
83. Wiest R. The paradox of nitric oxide in cirrhosis and portal hypertension: too much, not enough / R. Wiest, R. J. Groszmann // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35, Issue 2. – P. 478–491.
84. Human alanine-glyoxylate aminotransferase 2 lowers asymmetric dimethylarginine and protects from inhibition of nitric oxide production / R. N. Rodionov, D. J. Murry, S. F. Vaulman [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, Issue 8. – P. 5385–5391.
85. Mookerjee R. P. The puzzle of endothelial nitric oxide synthase dysfunction in portal hypertension: The missing piece? / R. P. Mookerjee, B. Vairappan, R. Jalan // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 46, Issue 3. – P. 943–946.
86. Disruption of methylarginine metabolism impairs vascular homeostasis / J. Leiper, M. Nandi, B. Torondel [et al.] // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13, Issue 2. – P. 198–203.
87. Role of dimethylarginine dimethylaminohydrolases in the regulation of endothelial nitric oxide production / A. J. Pope, K. Karrupiah, P. N. Kearns // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, Issue 51. – P. 35338–35347.
88. Maeda Y. Oxidative stress / Y. Maeda, T. Inoguchi // *Nippon rinsho. Japan. J. Clin. Med.* – 2010. – Vol. 68, Issue 5. – P. 814–818.
89. Thomas S. R. Redox control of endothelial function and dysfunction: molecular mechanisms and therapeutic opportunities / S. R. Thomas, P. K. Witting, G. R. Drummond // *Antioxid. Redox Signal.* – 2008. – Vol. 10, Issue 10. – P. 1713–1766.
90. Videla L. A. Oxidative stress signaling underlying liver disease and hepatoprotective mechanisms / L. A. Videla // *World J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 1, Issue 1. – P. 72–78.
91. Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? [Electronic resource] / S. Magder // *Crit. Care*. – 2006. – Access mode : <http://ccforum.com/content/10/1/208>.
92. Pacher P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J. S. Beckman, L. Liaudet // *Physiol. Rev.* – 2007. – Vol. 87, Issue 1. – P. 315–424.
93. Effect of peroxynitrite on endothelial L-arginine transport and metabolism / K. Venardos, W. Z. Zhang, C. Lang, D. M. Kaye // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2009. – Vol. 41, Issue 12. – P. 2522–2527.

94. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome / C. Marchesi, T. Ebrahimian, O. Angulo [et al.] // *Hypertension*. – 2009. – Vol. 54, Issue 6. – P. 1384–1392.
95. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: a potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability / J. Gracia-Sancho, B. Lavica, A. Rodriguez-Vilarrupla [et al.] // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47, Issue 4. – P. 1248–1256.
96. Олещук О. М. Експериментальне обґрунтування застосування попередників синтезу оксиду азоту при цирозі печінки / О. М. Олещук // *Заг. патологія та патол. фізіологія*. – 2012. – № 7 (2). – С. 99–106.
97. Олещук О. М. Вплив аміногуанідину на показники системи оксиду азоту при експериментальному цирозі печінки / О. М. Олещук // *Світ медицини та біології*. – 2014. – № 3 (45). – С. 3–8.
98. Ярошенко И. Ф. Патогенез ишемии-реперфузии печени (обзор литературы) / И. Ф. Ярошенко, Т. Ю. Каланчина // *Волгоград. науч.-мед. журн.* – 2006. – № 1. – С. 29–34.
99. Зинчук В. В. Участие кислородзависимых процессов в патогенезе реперфузионных повреждений печени / В. В. Зинчук, М. Н. Ходосовский // *Успехи физиол. наук*. – 2006. – Т. 37, № 4. – С. 45–57.
100. Siriussawakul A. Role of nitric oxide in hepatic ischemia-reperfusion injury / A. Siriussawakul, A. Zaky, J. D. Lang // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, Issue 48. – P. 6079–6086.
101. Oxidative stress in portal hypertension-induced rats with particular emphasis on nitric oxide and trace metals / T. Izzet, K. Osman, U. Ethem [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11, Issue 23. – P. 3570–3573.
102. Effect of artificial cells on hepatic function after ischemia-reperfusion injury in liver / E. J. Chang, S. H. Lee, K. C. Mun [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2004. – Vol. 36, Issue 7. – P. 1959–1961.
103. Плосканич Л. Й. Патогенез ураження печінки при її ішемії-реперфузії, залученість системи оксиду азоту / Л. Й. Плосканич // *Здобутки клініч. і експерим. медицини*. – 2008. – № 2. – С. 138.
104. Chander V. Renal protective effect of molsidomine and L-arginine in ischemia-reperfusion induced injury in rats / V. Chander, K. Chopra // *J. Surg. Res.* – 2005. – Vol. 128, Issue 1. – P. 132–139.
105. Köhl R. Reactive oxygen species attenuate nitric-oxide-mediated hypoxia-inducible factor-1 α stabilization / R. Köhl, J. Zhou, B. Brüne // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 40, Issue 8. – P. 1430–1442.

- 106 Jones S. P. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection / S. P. Jones, R. Bolli // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2006. – Vol. 40, Issue 1. – P. 16–23.
107. Chronic ethanol consumption exacerbates microcirculatory damage in rat mesentery after reperfusion / J. Y. Han, S. Miura, Y. Akiba [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280, Issue 5. – P. 939–948.
108. Suzuki S. Interleukin 1 and tumor necrosis factor production as the initial stimulants of liver ischemia and reperfusion injury / S. Suzuki, L. H. Toledo-Pereyra // *J. Surg. Res.* – 1994. – Vol. 57, Issue 2. – P. 253–258.
109. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury / I. H. Mallick, W. Yang, M. C. Winslet, A. M. Seifalian // *Digest. Dis. Sci.* – 2004. – Vol. 49, Issue 9. – P. 1359–1377.
110. The Effect of L-arginine and Aprotinin on Intestinal Ischemia-reperfusion Injury / C. P. Spanos, P. Papaconstantinou, P. Spanos [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2007. – Vol. 11, Issue 3. – P. 247–255.
111. The role of nitric oxide after a short period of liver ischemia-reperfusion / A. Morisue, G. Wakabayashi, M. Shimazu [et al.] // *J. Surg. Res.* – 2003. – Vol. 109, Issue 2. – P. 101–109.
112. Horie Y. Role of nitric oxide in gut ischemia-reperfusion-induced hepatic microvascular dysfunction / Y. Horie, R. Wolf, D. N. Granger // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 1997. – Vol. 273, Issue 5. – P. 1007–1013.
113. Плосканич Л. Й. Вплив блокаторів синтезу оксиду азоту на стан печінки при її ішемічно-реперфузійному пошкодженні в експерименті / Л. Й. Плосканич // *Мед. хімія.* – 2006. – Т. 8, № 2. – С. 31–35.
114. Inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents hepatic, but not pulmonary, injury following ischemia-reperfusion of rat liver / Y. Takamatsu, K. Shimada, K. Yamaguchi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 51, Issue 3. – P. 571–579.
115. Вазодилатация сосудов изолированной печени в условиях стимуляции L-аргинином / А. П. Салей, О. И. Болтенкова, М. Ю. Мещерякова, М. П. Зарубина // *Физиология и психофизиология мотиваций : межрегион. сб. науч. работ.* – Воронеж, 2007. – Вып. 8. – С. 32–37.
116. Influence of ischemic preconditioning and nitric oxide on microcirculation and the degree of rat liver injury in the model of ischemia and reperfusion / A. Caban, G. Oczkiewicz, O. Abdel-Samad, L. Cierpka // *Transplant. Proc.* – 2006. – Vol. 38, Issue 1. – P. 196–198.
117. A novel inhibitor of inducible nitric oxide synthase (ONO-1714) prevents critical warm ischemia-reperfusion injury in the pig liver / M. Meguro,

- T. Katsuramaki, M. Nagayama [et al.] // *Transplantation*. – 2002. – Vol. 73, Issue 9. – P. 1439–1446.
118. Nitric oxide-mediated effects on liver blood flow / B. I. Gustafsson, M. Wallin, D. S. Delbro, S. Friman // *Transplant. Proc.* – 2005. – Vol. 37, Issue 8. – P. 3338–3339.
119. Ходосовский М. Н. К механизму протекторного влияния L-аргинина на печень при ишемии-реперфузии / М. Н. Ходосовский // *Эксперим. и клинич. фармакология*. – 2006. – Т. 69, № 3. – С. 40–42.
120. Салей А. П. Изолированная печень крысы – модель для изучения релаксации ее сосудов / А. П. Салей, М. Ю. Мещерякова, О. И. Бахметьева // *Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов*. – Воронеж, 2008. – Вып. 10. – С. 225–231.
121. Влияние аминоксидов на некоторые функции печени / А. П. Салей, О. И. Бахметьева, М. И. Мещерякова, И. Г. Лопатина // *Физиология и психофизиология мотиваций : межрегион. сб. науч. работ*. – Воронеж, 2008. – Вып. 9. – С. 41–47.
122. Петренко Ю. М. Новые источники окиси азота, их возможная физиологическая роль и значение / Ю. М. Петренко, Д. А. Шашурин, В. Ю. Титов // *Эксперим. и клинич. фармакология*. – 2001. – Т. 64, № 2. – С. 72–80.
123. Титов В. Ю. Взаимодействие нитрита с каталазой как важный элемент его токсичности / В. Ю. Титов, М. Ю. Петренко // *Биохимия*. – 2003. – Т. 68, вып. 6. – С. 769–776.
124. Куровська В. О. Роль оксиду азоту в ішемічних і ішемічно-реперфузійних ушкодженнях головного мозку / В. О. Куровська, В. П. Пішак, С. С. Ткачук // *Буковин. мед. вісн.* – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 143–149.
125. Carini R. Recent insights on the mechanisms of liver preconditioning / R. Carini, E. Albano // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 125, Issue 5. – P. 1480–1491.
126. The protective role of adenosine in inducing nitric oxide synthesis in rat liver ischemia preconditioning is mediated by activation of adenosine A2 receptors / C. Peralta, G. Hotter, D. Closa [et al.] // *Hepatology*. – 1999. – Vol. 29, Issue 1. – P. 126–132.
127. The relationship of hepatic tissue oxygenation with nitric oxide metabolism in ischemic preconditioning of the liver / R. S. Koti, A. M. Seifalian, A. G. McBride // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16, Issue 12. – P. 1654–1656.
128. Koti R. S. Effect of ischemic preconditioning on hepatic microcirculation and function in a rat model of ischemia reperfusion injury / R. S. Koti, W. Yang, M. R. Dashwood // *Liver Transpl.* – 2002. – Vol. 8, Issue 12. – P. 1182–1191.

129. Carnovale C. E. Role of nitric oxide in liver regeneration / C. E. Carnovale, M. T. Ronco // *Ann. Hepatol.* – 2015. – Vol. 11, Issue 5. – P. 636–647.
130. Mitosis and apoptosis in the liver of interleukin-6-deficient mice after partial hepatectomy / T. Sakamoto, Z. Liu, N. Murase [et al.] // *Hepatology.* – 1999. – Vol. 29, Issue 2. – P. 403–411.
131. Fausto N. Liver regeneration / N. Fausto // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32 (Suppl. 1). – P. 19–31.
132. Nitric oxide is released in regenerating liver after partial hepatectomy / S. Hortelano, B. Dewez, A. M. Genaro [et al.] // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21, Issue 3. – P. 776–786.
133. Nitric oxide release and enhancement of lipid peroxidation in regenerating rat liver / C. E. Carnovale, C. Scapini, M. de Luján Alvarez [et al.] // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32, Issue 5. – P. 798–804.
134. In vivo footprinting of the mouse inducible nitric oxide synthase gene: inducible protein occupation of numerous sites including Oct and NF-IL6 / C. E. Goldring, S. Reveneau, M. Algarté, J. F. Jeannin // *Nucleic Acids Res.* – 1996. – Vol. 24, Issue 9. – P. 1682–1687.
135. Звягіна Т. В. Донатори і стимулятори синтезу оксиду азоту в клінічній практиці / Т. В. Звягіна, І. М. Дьяков, О. О. Губанова // *Ліки.* – 2002. – № 3–4. – С. 55–58.
136. Maffei A. Nitric oxide mechanisms of nebigolol / A. Maffei, G. Lembo // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 3, Issue 4. – P. 317–327.
137. Comini L. Therapeutic modulation of the nitric oxide: all ace inhibitors are not equivalent / L. Comini, T. Bachetti, A. Cargnoni // *Pharmacol. Res.* – 2007. – Vol. 56, Issue 1. – P. 42–48.
138. Miller M. R. Recent developments in nitric oxide donor drugs / M. R. Miller, I. L. Megson // *Br. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 151, Issue 3. – P. 305–321.
139. Tangphao O. L-arginine and nitric oxide-related compounds in plasma: comparison of normal and arginine-free diets in a 24-h crossover study / O. Tangphao, S. Chalon, A. M. Coulston // *Vasc. Med.* – 1999. – Vol. 4, Issue 1. – P. 27–32.
140. Plasma arginine kinetics in adult man: response to an arginine-free diet / L. Castillo, A. Ajami, S. Branch [et al.] // *Metabolism.* – 1994. – Vol. 43, Issue 1. – P. 114–122.
141. Дмитренко Н. П. Аргинин: біологічне діяння, вплив на синтез оксиду азоту / Н. П. Дмитренко, Т. О. Кишко, С. Г. Шандренко // *Укр. хіміотер. журн.* – 2008. – № 1–2. – С. 137–140.

142. Аргінін в медичній практиці (огляд літератури) / Ю. М. Степанов, І. Н. Кононов, А. І. Журбина, А. Ю. Філіппова // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340–352.
143. Гранік В. Г. Метаболізм L-аргініна (обзор) / В. Г. Гранік // Хіміко-фармац. журн. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 3–20.
144. Luiking Y. C. Biomarkers of arginine and lysine excess / Y. C. Luiking, N. E. Deutz // J. Nutrition. – 2007. – Vol. 137, Issue 6. – P. 1662–1668.
145. Меркулова Ю. В. Влияние глутамата аргинина на функциональное состояние печени при хроническом токсическом гепатите / Ю. В. Меркулова, Л. А. Чайка // Фармаком. – 1998. – № 6. – С. 13–18.
146. Фролов В. М. Глутаргин в лечении больных вирусным гепатитом А при эпидемической заболеваемости / В. М. Фролов, А. Н. Тищенко, Н. И. Хомулянская // Ліки України. – 2003. – № 9. – С. 46–48.
147. Kulkarni C. L-Glutamic acid and glutamine: Exciting molecules of clinical interest / C. Kulkarni, K. S. Kulkarni, B. R. Hamsa // Ind. J. Pharmacol. – 2005. – Vol. 37, Issue 3. – P. 148–154.
148. Intestinal and hepatic metabolism of glutamine and citrulline in humans / M. C. Van De Poll, G. C. Ligthart-Melis, P. G. Boelens [et al.] // J. Physiol. – 2007. – Vol. 581, Issue 2. – P. 819–827.
149. Посохова К. А. Експериментальне дослідження гепатопротекторних властивостей глутаргіну при патологічних станах різного генезу / К. А. Посохова, О. М. Олещук, В. В. Ніколаєва // Медицина сьогодні і завтра. – 2005. – № 1. – С. 15–20.
150. Посохова К. А. Вплив L-аргініну та глутаргіну на прояви гіпоксичної гіпоксії та гемічної гіпоксії, спричиненої чадним газом / К. А. Посохова, О. В. Гриців // Ліки. – 2005. – № 1–2. – С. 27–31.
151. Чернухіна О. О. Вплив глутаргіну на структурно-функціональні зміни печінки при цукровому діабеті / О. О. Чернухіна // Здобутки та перспективи внутрішньої медицини : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (Тернопіль, 19–20 жовт. 2006 р.). – Тернопіль : ТДМУ, 2006. – С. 82–83.
152. Матяш В. І. Терапевтичні аспекти застосування глутаргіну (короткий огляд літературних даних) / В. І. Матяш // Наук.-практ. часоп. – 2007. – № 3. – С. 56–59.
153. Leclaire S. Combined Glutamine and Arginine Decrease Proinflammatory Cytokine Production by Biopsies from Crohn's Patients in Association with Changes in Nuclear Factor- κ B and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways / S. Leclaire, A. Hassan, R. Marion-Letellier // J. Nutrition. – 2008. – Vol. 138, Issue 12. – P. 2481–2486.

154. Волчик І. В. Гепатозахисна активність глутаргіну *in vitro* / І. В. Волчик, Л. М. Малоштан // Клініч. фармація. – 2004. – Т. 8, № 4. – С. 46–49.
155. Олещук О. М. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на біохімічні показники функціонального стану печінки шурів / О. М. Олещук // Фізіол. журн. – 2014. – Т. 60, № 2. – С. 57–62.
156. Скрипник І. М. Комплексна оцінка впливу глутаргіну на функціональний стан печінки у хворих на хронічний токсичний гепатит алкогольної етіології / І. М. Скрипник // *Consilium medicum* (Ukraine). – 2012. – Vol. 6, No. 3. – P. 22–25.
157. Баттерворт Р. Ф. Гепатопротекція з використанням L-орнітину-L-аспартату при неалкогольній жировій хворобі печінки / Р. Ф. Баттерворт, А. Канбей // Рос. журн. гастроентерології, гепатології, колопроктології. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 24–30.
158. L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action / C. Rose, A. Michalak, P. Pannunzio [et al.] // *Metab. Brain Dis.* – 1998. – Vol. 13, Issue 2. – P. 147–157.
159. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design / U. Staedt, H. Leweling, R. Gladisch [et al.] // *J. Hepatol.* – 1993. – Vol. 19, Issue 3. – P. 424–430.
160. Alderton W. K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 357, Issue 3. – P. 593–615.
161. Melatonin inhibits expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in murine macrophages: role of inhibition of NFκB activation / E. Gilad, H. R. Wong, B. Zingarelli [et al.] // *FASEB J.* – 1998. – Vol. 12, Issue 9. – P. 685–693.
162. Camacho M. E. Melatonin synthetic analogs as nitric oxide synthase inhibitors / M. E. Camacho, M. D. Carrion, L. C. Lopez-Cara // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 12, Issue 7. – P. 600–617.
163. L-аргинин – ендогенний джерело оксиду азоту в тканинах тварин *in vivo* / А. Ф. Ванін, Л. Н. Кубрина, І. В. Маленкова, П. І. Мордвинцев // *Біохімія.* – 1991. – Т. 56, вип. 5. – С. 935–938.
164. Kerwin J. F. Nitric oxide: a new paradigm for second messengers / J. F. Kerwin, J. R. Lancaster, P. L. Feldman // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38, No. 22. – P. 4343–4362.
165. Selective inhibition of constitutive nitric oxide synthase by L-NG-nitroarginine / E. S. Furfine, M. F. Harmon, J. E. Paith, E. P. Garvey // *Biochemistry.* – 1993. – Vol. 32, Issue 33. – P. 8512–8517.

166. Bautista A. P. Inhibition of nitric oxide formation in vivo enhances superoxide release by the perfused liver / A. P. Bautista, J. J. Spitzer // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – Vol. 266, Issue 5. – P. 783–788.
167. Chronic administration of aminoguanidine reduces vascular nitric oxide production and attenuates liver damage in bile duct-ligated rats / C. L. Wei, W. M. Hon, K. H. Lee, H. E. Khoo // *Liver Int.* – 2005. – Vol. 25, Issue 3. – P. 647–656.
168. Effects of aminoguanidine on nitric oxide production induced by inflammatory cytokines and endotoxin in cultured rat hepatocytes / G. L. Zhang, Y. H. Wang, H. L. Teng, Z. B. Lin // *World J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 7, Issue 3. – P. 331–334.
169. Аминогуанидин улучшает процесс обучения крысят, подверженных в неонатальном периоде развития гипоксическо-есхемичному воздействию / М. Ш. Хурция, Ш. П. Зананян, И. В. Павленишвили [и др.] // *Мед. новости Грузии.* – 2005. – Т. 4, № 121. – С. 81–85.
170. Tutak E. Neuroprotective effects of indomethacin and aminoguanidine in the newborn rats with hypoxic-ischemic cerebral injury / E. Tutak, M. Satar, S. Zorludemir // *Neurochem. Res.* – 2005. – Vol. 30, Issue 8. – P. 937–942.
171. Швед М. І. Вплив попередника та блокатора синтезу оксиду азоту при їх окремому та поєднаному застосуванні на стан нирок при експериментальному цукровому діабеті / М. І. Швед, О. О. Чернухіна, К. А. Посохова // *Клініч. та експерим. патологія.* – 2010. – Т. 3, № 33. – С. 117–120.
172. Aminoguanidine, a novel inhibitor of nitric oxide formation, prevents diabetic vascular dysfunction / J. A. Corbett, R. G. Tilton, K. Chang [et al.] // *Diabetes.* – 1992. – Vol. 41, Issue 4. – P. 552–556.
173. Aminoguanidine, an inducible nitric oxide synthase inhibitor, plus N-acetylcysteine treatment reduce the lipopolysaccharideaugmented hepatotoxicity in rats with cirrhosis / S. Dogru-Abbasoglu, J. Balkan, Ö. Kanbaglõ [et al.] // *Human Exp. Toxicol.* – 2002. – Vol. 21, Issue 7. – P. 359–364.
174. Protective effect of aminoguanidine, a nitric oxide synthase inhibitor, against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in mice / O. A. Al-Shabanah, K. Alam, M. N. Nagi [et al.] // *Life Sci.* – 1999. – Vol. 66, Issue 3. – P. 265–270.
175. Петровська Г. П. Вплив інгібіторів синтази оксиду азоту на ефекти ліпополісахариду щодо ферментних систем біотрансформації ксенобіотиків у щурів / Г. П. Петровська // *Мед. хімія.* – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 42–44.

176. Салей А. П. Роль оксида азота в регуляции гемодинамических показателей и метаболических функций печени / А. П. Салей, Г. А. Вашанов, М. Ю. Мещерякова // Вестн. Воронеж. гос. ун-та. Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2009. – № 2. – С. 129–135.
177. Karasek M. Melatonin in humans / M. Karasek, K. Winczyk // J. Physiol. Pharmacol. – 2006. – Vol. 57 (Suppl. 5). – P. 19–39.
178. Арушанян Э. Б. Гормон эпифиза мелатонин – новое ноотропное средство? / Э. Б. Арушанян // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2005. – Т. 68, № 3. – С. 76–84.
179. Radogna F. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation / F. Radogna, M. Diederich, L. Ghibelli // Biochem. Pharmacol. – 2010. – Vol. 80, Issue 12. – P. 1844–1852.
180. Ram P. T. Involvement of the mt1 melatonin receptor in human breast cancer / P. T. Ram, J. Dai, L. Yuan // Cancer Lett. – 2002. – Vol. 179, Issue 2. – P. 141–150.
181. Мещишен І. Ф. Мелатонін: обмін та механізм дії / І. Ф. Мещишен, В. П. Пішак, І. І. Заморський // Буковин. мед. вісн. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 3–15.
182. Мещишен І. Ф. Показники про- та антиоксидантної системи нирок щурів при токсичному гепатиті та дії мелатоніну за різної тривалості світлового дня / І. Ф. Мещишен, І. В. Мацьопа // Clin. Physiol. Biochem. – 2008. – No. 4. – P. 11–14.
183. Барабой В. А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина / В. А. Барабой // Укр. біохім. журн. – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 5–11.
184. Wang H. Melatonin attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced apoptotic liver damage in D-galactosamine-sensitized mice / H. Wang, D. X. Xu, J. W. Lv // Toxicology. – 2007. – Vol. 237, Issues 1–3. – P. 49–57.
185. Crespo E. Melatonin inhibits expression of the inducible NO synthase II in liver and lung and prevents endotoxemia in lipopolysaccharide-induced multiple organ dysfunction syndrome in rats / E. Crespo, M. Macías, D. Pozo // FASEB J. – 1999. – Vol. 13, Issue 12. – P. 1537–1546.
186. Mathes A. M. Melatonin pretreatment improves liver function and hepatic perfusion after hemorrhagic shock / A. M. Mathes, D. Kubulus, S. Pradarutti // Shock. – 2008. – Vol. 29, Issue 1. – P. 112–118.
187. Liang R. Melatonin protects from hepatic reperfusion injury through inhibition of IKK and JNK pathways and modification of cell proliferation / R. Liang, A. Nickkholgh, K. Hoffmann // J. Pineal Res. – 2009. – Vol. 46, Issue 1. – P. 8–14.

188. Protective effects of melatonin against carbon tetrachloride hepatotoxicity in rats / L. B. Zavodnik, I. B. Zavodnik, E. A. Lapshina [et al.] // *Cell Biochem. Funct.* – 2005. – Vol. 23, Issue 5. – P. 353–359.
189. Sigala F. Therapeutic value of melatonin in an experimental model of liver injury and regeneration / F. Sigala, S. Theocharis, K. Sigalas // *J. Pineal Res.* – 2006. – Vol. 40, Issue 3. – P. 270–279.
190. Matura T. Mechanisms of protection by melatonin against acetaminophen-induced liver injury in mice / T. Matura, T. Nishida, A. Togawa // *J. Pineal Res.* – 2006. – Vol. 41, Issue 3. – P. 211–219.
191. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion / G. Sener, O. Tosun, A. Kaçmaz [et al.] // *Life Sci.* – 2003. – Vol. 72, Issue 24. – P. 2707–2718.
192. Şener G. Protective effects of melatonin, vitamin E and N-acetylcysteine against acetaminophen toxicity in mice: a comparative study / G. Şener, A. Ö. Şehirli, G. Ayanoğlu-Dülger // *J. Pineal Res.* – 2003. – Vol. 35, Issue 1. – P. 61–68.
193. Mathes A. M. Hepatoprotective actions of melatonin: possible mediation by melatonin receptors / A. M. Mathes // *World J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 16, Issue 48. – P. 6087–6097.
194. Protective effect of melatonin against liver injury in mice induced by Bacillus Calmette-Guerin plus lipopolysaccharide / H. Wang, W. Wei, Y. X. Shen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, Issue 18. – P. 2690–2696.
195. Ohta Y. Preventive effect of melatonin on the progression of α -naphthylisothiocyanate-induced acute liver injury in rats / Y. Ohta, M. Kongo, T. Kishikawa // *J. Pineal Res.* – 2003. – Vol. 34, Issue 3. – P. 185–193.
196. Successively postadministered melatonin prevents disruption of hepatic antioxidant status in rats with bile duct ligation / Y. Ohta, Y. Imai, T. Matura [et al.] // *J. Pineal Res.* – 2005. – Vol. 39, Issue 4. – P. 367–374.
197. Ivankiv Y. I. Immunomodulatory effect of melatonin supplementation in experimental diabetes / Y. I. Ivankiv, O. M. Oleshchuk // *Pharmacia.* – 2020. – Vol. 67, Issue 4. – P. 223–228.
198. Особливості показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, вуглеводного обміну та морфологічні зміни печінки за умов введення мелатоніну при експериментальному діабеті 2 типу / Я. І. Іванків, О. М. Олешчук, Т. В. Дацко, Л. Я. Федонюк // *Вісн. морфології.* – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 253–258.

199. Іванків Я. І. Застосування мелатоніну при експериментальному цукровому діабеті I типу / Я. І. Іванків, О. М. Олещук // Фармакологія та лікар. токсикологія. – 2016. – № 3. – С. 41–47.
200. Rodriguez-Reynoso S. Effect of exogenous melatonin on hepatic energetic status during ischemia/reperfusion: Possible role of tumor necrosis factor- α and nitric oxide / S. Rodriguez-Reynoso, C. Leal, E. Portilla // J. Surg. Res. – 2001. – Vol. 100, Issue 2. – P. 141–149.
201. Zhang W. H. Melatonin abates liver ischemia/reperfusion injury by improving the balance between nitric oxide and endothelin / W. H. Zhang, J. Y. Li, Y. Zhou // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2006. – Vol. 5, Issue 4. – P. 574–579.
202. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding / W.-G. Deng, S. T. Tang, H. P. Tseng, K. K. Wu // Blood. – 2006. – Vol. 108, Issue 2. – P. 518–524.

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ У ФУНКЦІОНУВАННІ ШЛУНКА В НОРМІ ТА ПРИ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНАХ

Шлунок людини можна розглядати як біореактор, в якому NO та ряд інших біоактивних оксидів азоту утворюються з попередників, що надходять з їжею і слиною [1]. Соляна кислота, яку секретують парієтальні клітини слизової оболонки шлунка, є ключовим каталізатором для багатьох реакцій. Важливою ланкою при цьому вважають протонування нітритів у просвіті шлунка і формування азотної кислоти. Ця кислота сама власне є нітрозуючим агентом, але також може спонтанно розпадатися з утворенням NO та інших оксидів азоту [2, 3].

У шлунку внаслідок перетворення нітратів та нітритів утворюються:

1. Продукти нітразування.
2. Етиловий нітрит.
3. S-нітрозотіоли [3].

S-нітрозотіоли можуть слугувати для передачі біологічних ефектів NO, діючи прямо як донори NO або за рахунок транснайтрозуючих реакцій з утворенням нових S-нітрозотіолів. Цікавою, але недоведеною, є можливість транспортування S-нітрозотіолів із шлун-

ково-кишкового тракту. Якщо допустити, що S-нітрозотіоли зберігаються при проходженні через печінку, то вони впливають на недавно виявлену системну біоактивність нітратів та нітритів їжі, включаючи вазодилатаційний ефект і зниження артеріального тиску [3, 4].

У разі самовільного розпаду азотної кислоти, що відбувається в шлунку, крім NO, утворюється радикал діоксиду азоту. В базальних умовах NO і NO₂ утворюються в еквімолярних кількостях, однак ця рівновага може зміщуватися залежно від окиснювально-відновних властивостей середовища. При наявності відновників, таких, як вітамін С, утворюється тільки NO.

Відновлення нітритів до NO в шлунку – це кислотозалежний процес, який можуть пригнічувати інгібітори протонної помпи, що підвищують рН шлунка [2]. Кількість NO в шлунку дуже велика (10–100 ppm), вона на декілька порядків вища рівня, необхідного для вазодилатації. Чи має утворення NO в порожнині шлунка якесь біологічне значення, поки що незрозуміло, але результати ряду досліджень показали, що високий рівень NO в шлунку може сприяти збереженню цілісності його слизової оболонки. Зокрема, NO і пов'язані з ним радикали за рахунок значної антимікробної 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 шлункового соку [2, 3, 5].

Кількість NO та інших реактивних оксидів азоту, що утворюються в шлунку, залежить не лише від рН, кількості нітритів, а й від наявності вітаміну С, тіоціанату, поліфенолів, доступності білків, тіолів, а також тиску кисню. Великий інтерес викликають поліфеноли, оскільки вони входять до складу нормальної дієти. Зокрема, В. Gago та співавт. (2007) показали, що поліфеноли червоного вина значно збільшують внутрішньошлункове продукування NO в людей як *in vitro*, так і *in vivo* [6].

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В РЕГУЛЯЦІЇ МОТОРИКИ ШЛУНКА

Відкриття NO принципово змінило уявлення про механізми передачі інформації у нервовій системі [7]. Класична картина, коли інформація між нейронами передається в строго визначених місцях (синапсах) і тільки в одному напрямку, змінилася концепцією дифузійної передачі сигналу. Дійсно, NO може поширюватися від місця його утворення в усі сторони, в тому числі й ретроградно, легко проходячи через ліпідну та водну фази, взаємодіючи з нервовими, гліальними і судинними клітинами [8, 9].

Роль оксиду азоту в регуляції періодичної моторної активності шлунка пов'язана як з прямою дією на гладеньком'язові клітини, так і з присутністю NOS у нейронах, що іннервують шлунково-кишковий тракт [10]. Стимуляція нейронів супроводжується підвищенням синтезу оксиду азоту, який, проникаючи в м'язові шари, активує синтез цГМФ, що загалом призводить до релаксації клітин-міоцитів [7, 10]. Важливо підкреслити, що через NO як вторинний посередник забезпечуються вазодилататорні ефекти блукаючого нерва. Нейрони, що містять NOS, виявлено і в адвентиції судин шлунково-кишкового тракту. Це може вказувати на те, що NO є нейротрансмітером також у периферичних нервах, що іннервують шлунково-кишковий тракт [2, 8].

Питання про роль NO в механізмах релаксації шлунка викликає особливе зацікавлення, і поки що його до кінця не з'ясовано. Термін «рецептивна релаксація», введений на початку минулого століття, означає розслаблення шлунка в момент проходження їжі по стравоходу. Термін «адаптивна релаксація», або «акомодация», передбачає розслаблення шлунка в момент потрапляння в нього їжі. Відомо, що обидві реакції рефлекторні та опосередковані блукаючим нервом, проте не належать ані до холінергічних, ані до адренергічних [2, 8, 10].

Під час дослідів на тваринах було отримано численні свідчення того, що базальний фундальний тонус і розслаблення проксимального відділу шлунка, індуковане стимуляцією блукаю-

чого нерва, проковтуванням їжі або внутрішньодуоденальним введенням ліпідів, опосередковані NO. Крім того, є докази, що NO бере участь у модуляції вісцерального сприйняття. Результати експериментальних досліджень показали, що при внутрішньочеревному введенні оцтової кислоти різко збільшується кількість нітрегічних нейронів у головному мозку щурів. Що стосується сенсорних проявів, то достовірно встановлено роль системи оксиду азоту в больовій чутливості стінок шлунка і виявлено значно менший вплив на інші види чутливості, зокрема щодо «відчуття насичення» організму через розтягнення стінок шлунка їжею [2, 9].

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В СЕКРЕТОРНІЙ АКТИВНОСТІ ШЛУНКА

На сьогодні питання щодо ролі нітрегічної ланки регуляції кислотоутворювальної функції шлунка в інтактному стані та за умов моделювання ерозивно-виразкових порушень і блокади синтази оксиду азоту залишається дискусійним [2].

Вивчення ролі системи оксиду азоту в секреторній активності шлунка в більшості досліджень полягає у застосуванні донорів оксиду азоту або ж блокаторів його синтезу [11]. Аналіз даних літератури показав, що інгібітори NO-синтази як гальмують кислоту шлункову секрецію в різних тварин [12], так і посилюють її [13, 14]. Донори NO так само як стимулюють шлункову секрецію [12], так і послаблюють її [15, 16] або зовсім не впливають на продукування кислоти шлунком [17].

Встановлено, що блокування NO-синтази у тварин зумовлює зміни шлункової секреції, а саме збільшення об'єму шлункового соку і рівня глікопротеїнів протягом першої години блокування, зниження рівня пепсину та значення рН [2, 11].

В інтактному стані нітрегічні механізми мають гальмівний вплив на паріетальні й епітеліальні клітини та стимулювальний ефект на головні клітини шлунка.

Пригнічення активності NO-синтази не змінює рівня базальної шлункової секреції, але зменшує його у відповідь на споживання м'яса та введення пентагастріну [18].

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 [11]. Це свідчить про те, що кислота в шлунку дійсно провокує генерацію NO, який, у свою чергу, обмежує продукування кислоти, викликане різними чинниками, запобігаючи надмірному її вивільненню [2].

Відомо, що гістамін- і цАМФ-індукована секреція залоз шлунка знижується за наявності L-аргініну, субстрату для синтезу ендогенного NO, а також при впливі донорів NO – нітропрусиду натрію або S-нітросо-N-ацетилпеніциламіну. Водночас приймання NG-нітро-L-аргініну стимулює секрецію [19].

Показано, що донор NO нітропрусид натрію не впливає на базальну шлункову секрецію, проте пригнічує утворення кислоти, стимульоване пентагастріном, гістаміном та інсуліном [2, 19].

Карбахолін і пентагастрин суттєво підвищують рівень NO_2^- у слизовій оболонці шлунка жаби, такі зміни рівня NO модулюють функцію парієтальних клітин [20]. Донори NO нітропрусид натрію та FK409 значною мірою пригнічують секрецію, як базальну, так і стимульовану пентагастріном чи YM-14673 – аналогом рилізінг-гормону, але не гістаміном [11].

Деякі дослідники стверджують, що NO має гальмівний вплив на секреторну функцію шлунка як через зниження тонічної активності блукаючих нервів, так і через виділення такого гальмівного чинника, як соматостатин [21]. При цьому вважають, що один із механізмів гальмівного впливу оксиду азоту на кислотну 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 [2, 21].

Крім непрямого впливу на секрецію, NO може також проявляти прямі секреторні ефекти шляхом відкриття хлоридних каналів [22]. Оксид азоту як активний вазодилататор здатен збільшувати кровопостачання слизової оболонки шлунка. Під час секреції шлункового соку покращується кровотік слизової оболонки шлунка за рахунок розширення її мікросудин [23].

Відомо, що слиз є фізичним бар'єром і захищає шлунково-кишковий тракт, а також допомагає захистити епітелій від ушкоджень, викликаних кислотою і пепсином [2]. Доведено, що донори NO не стимулюють секреції слизу неушкодженого шлунка у щурів та ізольованих клітин слизової оболонки [24].

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

ЗНАЧЕННЯ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ В ПАТОГЕНЕЗІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА

Вивченню ролі оксиду азоту і його метаболітів у патогенезі виразкової хвороби шлунка присвячено багато наукових праць [25–28]. Показано, що оксид азоту є важливим фізіологічним медіатором, який підтримує цілісність слизової оболонки [25]. Встановлено, що донори NO, а саме нітрит натрію та нітропрурид натрію, пригнічують формування ушкоджень слизової оболонки шлунка, викликаних пероральним введенням соляної кислоти [29], а тринітрат гліцерину прискорює загоєння виразок, спричинених оцтовою кислотою [30]. Пероральне введення субстрату NOS L-аргініну має аналогічний ефект, причому збільшення дози скорочує термін відновлення слизової оболонки шлунка [25].

Варто зазначити, що, незважаючи на беззаперечну позитивну роль NO, велике значення має оптимальна кількість виділеного оксиду азоту в шлунку [2]. Узагальнюючи наукові дані, можна

сказати, що в патогенезі виразкоутворення важливим є не тільки дефіцит оксиду азоту, скільки утворення надмірної його кількості [31].

Оксид азоту може бути агресивним чинником за рахунок своєї здатності за певних умов пригнічувати циклооксигеназу, посилювати цитотоксичність перекису водню, ініціювати апоптоз клітин. Він реагує з клітинними залізовмісними білками (такими, як аконітаза циклу Кребса, I–III комплекси мітохондріального ланцюга перенесення електронів) і шляхом S-нітрозилування повністю їх інактивує. За наявності кисню утворюються активні інтермедіати NO (включаючи пероксинітрит), що прямо проявляють цитотоксичну дію [26, 32, 33].

Гіперпродукування оксиду азоту також зумовлює інгібування гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази шляхом рибозилування і нітрозилування. Це призводить до гальмування гліколізу та, як наслідок, порушення енергетичного метаболізму. Всі ці небажані ефекти опосередковані активацією NOS та надмірним виробленням NO. У високій концентрації оксид азоту є чинником ендогенної інтоксикації, що визначає його цитотоксичну дію та викликає загибель клітин і тканин за механізмами апоптозу та некрозу [2, 25]. Доказом цього є цитопротекторна дія на слизову оболонку шлунка щурів неселективного інгібітора NO-синтази L-NAME. Після його 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 % [34].

Багато досліджень спрямовано на встановлення ролі кожної з ізоформ NOS у виникненні, розвитку та загоєнні виразок шлунка. Дані літератури щодо участі певних ізоформ ферменту в розвитку виразкової хвороби доволі суперечливі [32]. Багато авторів вважає, що індукбельна 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 [35]. Хоча це твердження є також суперечливим. Так, було відміче-

но надмірну експресію iNOS на 1–2-гу добу після індукування виразки оцтовою кислотою, що збігалось зі збільшенням площі кратера виразки [36], тоді як інші автори пояснюють такий характер експресії даної ізоформи ферменту ранніми процесами загоєння [28].

При гастриті та виразці, викликаних мікроорганізмом *Helicobacter pylori*, також було відзначено зростання рівня NO, який продукують імуніцити, яким притаманна висока активність iNOS. Постійний високий рівень експресії індукцйбельної ізоформи ферменту може призводити до значних ушкоджень клітин шлункової стінки, що значно збільшує ризик розвитку онкологічних захворювань [36].

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 ушкоджених тканин [32]. Крім того, зростання рівня оксиду азоту внаслідок підвищення активності індукцйбельної ізоформи ферменту може призводити до формування некротичних зон, де ушкоджена слизова оболонка відділяється у просвіт шлунка. Даний процес відіграє позитивну роль у загоєнні виразки, оскільки желеподібний шар, що вкриває її дно і складається з фібринового гелю, некротизованих тканин і клітин слизової оболонки, захищає дно виразки, попереджуючи його прямий контакт із вмістом шлунка – соляною кислотою, пепсином та їжею. Це підтверджується дослідями на мишах, дефектних за геном iNOS, в яких ушкодження, спричинене оцтовою кислотою, більше, а запалення навколо виразки – гостріше [28].

Після дії стрес-чинників на піддослідних тварин спостерігають дещо іншу картину. Внаслідок звуження судин слизової оболонки шлунка і зменшення кровопостачання органа може інгібуватись активність iNOS, що призводитиме до зниження рівня оксиду азоту. До того ж, ерозії та кровотечі у слизовій оболонці шлунка, викликані стресом, можуть інактивувати синтезований оксид азоту шляхом зв'язування його з оксигемоглобіном [25, 34].

Використання селективного інгібітора iNOS аміногуанідину призводить до незначного зниження активності ферменту. При цьому кількість ерозій та виразок зменшується на 58 і 47 % відповідно, проте площа виразок збільшується у 2,4 раза, кількість масивних крововиливів – у 5,2 раза, а їх площа – у 21,7 раза. Можна припустити, що NO-синтаза активується за рахунок конститутивних ізоформ 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 [2, 32].

Відомо, що нейрональна NO-синтаза присутня в нітрегічних нейронах, які іннервують судини органів шлунково-кишкового тракту. Оксид азоту, який утворюється в результаті її активації, бере участь у процесах регуляції тону судин як гальмівний нейромедіатор периферичної нервової системи [15]. Тому можна припустити, що надмірна активація nNOS спричиняє сильну вазодилатацію судин, порушення кровотоку і гіпоксію. Крім того, нейрональна NO-синтаза здатна продукувати і супероксидний радикал, який вступає в реакцію з оксидом азоту, утворюючи пероксинітрит. Останній не тільки може ушкоджувати ліпідне оточення іонних каналів мембран клітин та впливати на їх функцію шляхом нітрозилювання або окиснення відповідних білків, але і безпосередньо проявляє вазодилаторні властивості, що призводить до незворотної релаксації гладеньких м'язів [2, 7, 32].

За деякими даними, NO, синтезований ендотеліальною 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 [27, 32]. Внаслідок інгібування активності eNOS ніотином, що накопичується у шлунковому соку щурів, зменшується кількість слизу, який продукують епітеліальні клітини, та погіршується кровопостачання шлунка, що має негативний вплив на слизову оболонку [25, 35].

Також встановлено, що при ураженнях слизової оболонки шлунка етанолом NO опосередковує гіперемію, що послаблює її ушкодження. Відповідно до цих висновків, пригнічення синтезу NO посилює ушкодження слизової оболонки шлунка етанолом 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 [25, 37].

Однак є відомості, що попереднє введення великої кількості L-аргініну посилює ушкодження слизової оболонки шлунка шурів етанолом. Таке явище названо «парадоксальним ефектом» [38]. Вважають, що цей ефект частково викликається NO (оскільки він послаблюється при застосуванні L-NAME), а частково не залежить від нього (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 в підтримці цілісності слизової оболонки шлунка [2, 25, 38].

За умов внутрішньошлункового введення соляної кислоти синтез NO збільшує кровопостачання слизової оболонки. Цей механізм захищає її при посиленні зворотної дифузії H^+ у разі порушення слизового бар'єра [39].

Є повідомлення про те, що NO в низькій концентрації проявляє гастропротекторні властивості при виразкових ушкодженнях, індукованих нестероїдними протизапальними засобами, тоді як у вищій – призводить до таких ушкоджень [39, 40].

У шлунку існує також механізм, що запобігає накопиченню надмірної кількості соляної кислоти. Стимуляція кислої шлункової секреції провокує вивільнення в шлунок деякої кількості оксиду азоту, необхідної для стримування надмірного продукування кислоти в цьому органі. Разом з іншими це ще один ме-

ханізм, який захищає слизову оболонку шлунка від ушкодження кислотою. Швидко вивільняючись під дією кислоти, NO стимулює робочу гіперемію, продукування слизу в слизовій оболонці шлунка, слугуючи ключовою субстанцією, яка і прямо впливає на кислую шлункову секрецію, і запускає в дію інші захисні механізми. Вазодилатація внаслідок викиду оксиду азоту призводить до збільшення надходження HCO_2^- із крові у шлунковий секрет і дезактивації надлишкової соляної кислоти [2, 11].

Враховуючи беззаперечну роль оксиду азоту у функціонуванні шлунка, важливим моментом є використання цих знань у практичній медицині. В останні роки в гастроентерологічну практику активно впроваджують як донори оксиду азоту, так і інгібітори його синтезу [21]. Неабиякий інтерес викликає застосування субстрату для синтезу оксиду азоту – L-аргініну в лікуванні захворювань шлунка. У наукових публікаціях описано позитивний вплив цього засобу, зокрема парентеральних та ентеральних його форм, у лікуванні виразкової хвороби шлунка і гастритів. У практику впроваджують комбіновані засоби, до складу яких входять блокатор протонної помпи та L-аргінін [2].

Незважаючи на втішні результати, отримані при використанні донорів оксиду азоту та блокаторів його синтезу, потрібно не забувати про подвійну дію NO у шлунково-кишковому тракті. Варто пам'ятати, що оксид азоту не лише покращує кровотік в ушкоджених ділянках (як думає більшість клініцистів), а й разом із соматостатином є потужним інгібуючим фактором функціонування шлунково-кишкового тракту, 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 у багаторівневу, складну нитрергічну систему повинно бути завжди виваженим, патогенетично обґрунтованим та доцільним.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. 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. – Vol. 12. – P. 1351–1363.
2. Oleshchuk O. M. The value of the nitric oxide system in the functioning of the stomach in norm and pathology Summary / O. M. Oleshchuk, A. V. Chornomydz // *Med. Clin. Chem.* – 2016. – No. 2. – P. 84–95.
3. 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. – Vol. 45, Issue 4. – P. 404–412.
4. Клекот О. О. Метаболізм нітрогену оксиду при СЧВ-асоційованій легеневої артеріальній гіпертензії / О. О. Клекот // *Укр. ревматол. журн.* – 2011. – № 1 (43). – С. 109–111.
5. Stomach NO synthesis / N. Benjamin, F. O'Driscoll, H. Dougall [et al.] // *Nature*. – 1994. – No. 368. – P. 502.
6. 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. – No. 43. – P. 1233–1242.
7. Toda N. Gastrointestinal Function Regulation by nitrenergic Efferent Nerves / N. Toda, A. G. Herman // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – Vol. 57, Issue 3. – P. 315–338.
8. Currò D. Non-adrenergic non-cholinergic relaxation of the rat stomach / D. Currò, P. Preziosi // *Gen. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 31, Issue 5. – P. 697–703.
9. 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. – Vol. 51, Issue 2. – P. 212–218.
10. Особливості періодичної активності шлунка за умов дисбалансу NO-ергічної системи / О. В. Севериновська, О. О. Галінський, А. І. Руденко [та ін.] // *Visn. Dnipropetr. Univ. Ser. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 5, No. 1. – P. 71–78.
11. Штанова Л. Я. Ефекти екзогенного та ендогенного оксиду азоту на кислу шлункову секрецію у щурів / Л. Я. Штанова // *Фізика живого*. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 128–133.
12. 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. – Vol. 13, Issue 4. – P. 264–271.
13. 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. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 123, Issue 5. – P. 839–846.

14. Kim H. Effects of nitric oxide donor and nitric oxide synthase inhibitors on acid secretion in isolated rabbit gastric glands / H. Kim, K. Kim // *Pharmacol.* – 1996. – Vol. 53, No. 6. – P. 331–339.
15. 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. – Vol. 223, Issue 1. – P. 103–104.
16. 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. – Vol. 535, Issues 1–3. – P. 25–33.
17. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease / V. Shah, G. Lyford, G. Gores [et al.] // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126, Issue 3. – P. 903–913.
18. 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. – Vol. 53, Issue 3. – P. 175–184.
19. Грінченко О. А. Роль оксиду азоту і таурину у регуляції секреторної функції шлунка собак / О. А. Грінченко, П. І. Янчук // *Фізіол. журн.* – 2012. – Т. 58, № 6. – С. 48–56.
20. Molero M. Modulation by nitric oxide of acid secretion in toads / M. Molero, I. M. Hernandez, P. Lobo // *Acta. Physiol. Scand.* – 1998. – Vol. 164. – P. 229–236.
21. Nitric Oxide and the gastrointestinal Tract / N. I. Kochar, A. V. Chandewal, R. L. Bakal, P. N. Kochar // *Int. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 7, Issue 1. – P. 31–39.
22. 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. – Vol. 19, Issue 4. – P. 229–239.
23. 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.
24. 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. – Vol. 265, No. 3. – P. 418–422.
25. 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.
26. Активність синтази оксиду азоту та вміст пероксинітриту у клітинах слизової оболонки шлунка щурів за умов експериментальної стрес-

- сової виразки / Я. С. Максимович, М. В. Миленко, О. В. Дробінська [та ін.] // Вісн. Дніпропетр. ун-ту. Серія «Біологія. Екологія». – 2009. – Вип. 17. – С. 134–142.
27. Ma L. Endothelial nitric oxide synthase modulates gastric ulcer healing in rats / L. Ma, J. L. Wallace // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2005. – Vol. 279, No. 2. – P. 341–346.
28. 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. – Vol. 84, Issue 5. – P. 213–220.
29. 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.
30. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers / S. J. Konturek, T. Brzozowski, J. Majka [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1993. – Vol. 239, Issues 1–3. – P. 215–217.
31. 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.
32. Максимович Я. С. Роль ізоформ синтази оксиду азоту в ульцерогенезі / Я. С. Максимович, О. В. Дробінська, Л. І. Остапченко // *Фізика живого.* – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 134–138.
33. Cho C. H. Current roles of nitric oxide in gastrointestinal disorders / C. H. Cho // *J. Physiology-Paris.* – 2001. – Vol. 95, Issues 1–6. – P. 253–256.
34. 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. Серія «Биология, химия».* – 2007. – Т. 20 (59), № 1. – С. 151–156.
35. Маеда Х. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке / Х. Маеда, Т. Акаике // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 1007–1019.
36. 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. – Vol. 9, Issue 8. – P. 1767–1771.
37. 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. – Vol. 10, Issue 4. – P. 594–597.

38. 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.
39. Lanas A. Role of nitric oxide in the gastrointestinal tract [Electronic resource] / A. Lanas // Arthritis. Res. Ther. – 2008. – Vol. 10 (Suppl. 2). – Access mode : <http://arthritisresearch.com/supplements/10/S2/S4>.
40. 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 // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 6 (56). – С. 11–16.

ОКСИД АЗОТУ І ФУНКЦІОНАЛЬНА АКТИВНІСТЬ КИШЕЧНИКА

Дані літератури вказують на надзвичайно важливу роль оксиду азоту як універсального регулятора функціональної активності органів травлення, що реалізує свою дію авто-, пара- і, ймовірно, телекринним шляхами. Під впливом їжі й продуктів її гідролізу епітеліоцити слизової оболонки експресують утворення оксиду азоту першими; послідовно в регуляцію травлення включається NO місцевих нейронів і гладеньких міоцитів. Функціонування всіх ланок нітратної системи забезпечує адекватну секреторну активність, швидкість всмоктування і рухову активність органів травної системи [1]. При цьому кишечник відіграє одну з найважливіших ролей у метаболізмі оксиду азоту. Саме тут утворюється значний пул NO, який має не лише місцеву, а й системну дію. Закономірно, що оксид азоту в такому випадку впливає практично на всі функції кишечника, такі, як моторика, секреція, всмоктування та ін.

СИНТЕЗ ОКСИДУ АЗОТУ В КИШЕЧНИКУ

За фізіологічних умов бактерії синтезують NO в азотному циклі. Цю реакцію каталізує нітритре-

дуктаза, а оксид азоту, який утворився, негайно піддається дії NO-редуктази. Швидке видалення NO запобігає накопиченню токсичного його рівня в безпосередній близькості від бактерій. Нещодавно під час експерименту було показано відновлення нітритів з утворенням NO в кишечнику *in vivo*. Цікаво, що застосування дієтичних добавок із живими лактобактеріями і нітратами призводить до збільшення продукування NO в тонкій кишці в 3–8 разів [2, 3]. Бактерієіндукований синтез NO в кишечнику доведено в експерименті на стерильних тваринах, в яких він практично не визначався в кишечнику і не залежав від нітритних добавок. Деякі бактерії в кишці можуть поглинати NO, який утворюють інші мікроби. Нітрити відновлюються до NO під дією пробіотиків, можливо, завдяки їх здатності знижувати рН за рахунок продукування молочної кислоти [3]. За таких умов нітрити ефективно відновлюються до NO неферментативним шляхом. Крім того, можливим є ферментативний шлях з участю бактеріальних нітритредуктаз. Вплив NO та інших оксидів азоту, синтезованих бактеріями, спрямований на пригнічення росту патогенних збудників, стимулювання кровотоку в слизовій оболонці макроорганізму і продукування слизу, а також модуляцію імунної відповіді. Механізм захисної дії NO може включати прямий цитопротекторний ефект, зокрема за рахунок пригнічення формування реактивних сполук кисню [4]. Нітрати і нітрити мають також інші протизапальні ефекти, зокрема пригнічують міграцію лейкоцитів [2].

Не всі нітрити поглинаються місцево в шлунково-кишковому тракті, значна їх частина всмоктується в системний кровотік. Це важливо з огляду на те, що у крові й тканинах є велика кількість систем, які відновлюють нітрити до NO. Гемоглобін може відігравати роль у відновленні нітритів, особливо у розвитку гіпоксичної вазодилатації. У міру зниження кількості кисню гемоглобін перетворюється з ефективного NO-споживача в NO-продукуючого відновника нітритів. У тканинах виявлено велику кількість ферментів, які каталізують одноелектронне відновлен-

ня нітритів до NO, зокрема ксантиноксидредуктазу, ферменти мітохондріального дихального ланцюга, альдегідоксидазу, карбоангідразу і NOS [2, 5]. Крім того, такі відновники, як поліфеноли або вітамін С, можуть прямо стимулювати неферментативне відновлення нітритів. Цікаво, що відновлення нітритів до NO значно прискорюється за умов гіпоксії, коли його формування за допомогою NO-синтази порушується. Таким чином, патофізіологічний шлях нітрати – нітрити – оксид азоту можна розглядати як запасну систему утворення NO на випадок малої доступності кисню. Хоча точної фізіологічної ролі ендогенних нітритів у гомеостазі NO не визначено, очевидним є те, що введення нітратів або нітритів навіть у дуже невеликих дозах проявляє NO-подібний ефект [2].

Утворення оксиду азоту в кишечнику порушується при ряді захворювань даного органа, пов'язаних з порушенням моторики, при цьому препарати-донори NO послаблюють їх симптоми. Майбутні дослідження покажуть, чи зможуть ліки або їжа, багата на нітрати чи нітрити, у вигляді проліків для утворення NO й інших реактивних сполук азоту проявляти терапевтичний ефект при патології кишечника [2].

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В МОТОРИЦІ КИШЕЧНИКА

Рухомість шлунково-кишкового тракту безпосередньо контролюють кишкові гальмівні та збудливі рухові нейрони, які іннервують шари гладенької мускулатури. Понад 50 % нервів у кишковій нервовій системі містять nNOS [6]. У нервових сплетеннях у стравоході нейронів, що синтезують NO, було виявлено 80 %, у дванадцятипалій кишці – 70 %, у прямій кишці – 74 % [1].

Доведено фізіологічну роль NO як неадренергічного нехолінергічного інгібуючого нейротрансмітера кишечника. Під час ранніх експериментів спостерігали розслаблення ілеоцекального з'єднання внаслідок електричної стимуляції NANC-нейронів,

яку пригнічували блокатори NOS і гемоглобін та активізував L-аргінін. У ході подальших досліджень подібні результати виявили в інших відділах кишечника. Ці типи нервів тепер нерідко називають нітрергічними нейронами [7]. Їх цГМФ-залежну передачу сигналу виявлено у стравоході, нижньому стравохідному сфінктері, дванадцятипалій, клубовій і товстій кишках та ілеоцекальному з'єднанні. Встановлено, що nNOS є основною ізоформою, яка відповідає за нітрергічну NANC-передачу сигналу. В мишей з дефіцитом nNOS значно збільшується шлунок, потовщується пілорус, а також у них відзначають повну втрату нервового розслаблення гладенької мускулатури шлунка [2].

Результати дослідження на тваринах показали інгібуючий вплив NO на моторику тонкої кишки, тоді як його вплив на моторику товстої кишки вивчено недостатньо [8]. Дисфункція nNOS відіграє певну роль у деяких патологічних процесах, що перебігають у шлунково-кишковому тракті, таких, як ахалазія кардії, гіпертрофічний стеноз воротаря, ахалазія внутрішнього анального сфінктера, діабетичний гастропарез, дисфункція товстої кишки, а також хвороба Чагаса і хвороба Гіршпрунга [2, 9, 10]. Цей факт підштовхує науковців до пошуку терапевтичних стратегій, націлених на механізм NO – цГМФ при патологічних змінах моторики кишечника [2].

УЧАСТЬ ОКСИДУ АЗОТУ В СЕКРЕЦІЇ В ТОНКІЙ КИШЦІ

Оксид азоту, ймовірно, бере також участь у секреції в тонкій кишці й обміні води, хоча отримані дані дещо суперечливі. Припускають, що за фізіологічних умов він відіграє в кишечнику проабсорбуючу роль, а введення сполук, які генерують NO, може стимулювати абсорбцію електролітів і води [11]. При запаленні, що супроводжується значним продукуванням оксиду азоту, навпаки, може стимулюватися секреція кишечника. Таким чином, високий рівень NO може частково пояснити виникнення діареї, пов'язаної із запаленням кишечника [2, 11].

ОКСИД АЗОТУ І ЗАПАЛЕННЯ КИШЕЧНИКА

Бактеріальні токсичні продукти і прозапальні цитокіни є класичними індукторами iNOS. Під час численних досліджень було виявлено індукцію iNOS та посилення продукування NO при різних запальних захворюваннях шлунково-кишкового тракту [12]. Встановлено значне підвищення утворення NO у просвіті кишки при виразковому коліті, колагенозному і лімфоцитарному колітах, хворобі Крона, целіакії, інфекційному гастроентериті [13]. Проте ролі NO в запаленні кишечника і запаленні в цілому не визначено. У високій концентрації NO може проявляти пряму токсичну дію на клітини організму за рахунок індукції апоптозу і некрозу ентероцитів, а також призводить до порушення проникності кишкової стінки, що сприяє транслокації бактерій, зниженню моторики кишечника і виникненню секреторної діареї. При запаленні NO, навпаки, може проявляти захисну дію: підвищувати кровопостачання слизової оболонки, секрецію захисного слизу, послаблювати адгезію лейкоцитів і попереджувати вторинну інфекцію [2, 13]. Ці факти пояснюють, чому під час експериментальних досліджень отримано суперечливі результати. Проте фармакологічні компанії все ще працюють над створенням селективних інгібіторів NOS як препаратів із проти-запальними властивостями. Майбутні дослідження покажуть, чи знайдеться місце для терапевтичних стратегій, націлених на NO, при запаленні кишечника [2, 13].

#

Таким чином, кишечник, як і інші органи травної системи, має нітратергічну іннервацію, що бере участь у регуляції моторики та секреції, травлення і всмоктування. Регуляцію цих функцій забезпечує синтез оксиду азоту як інтрамуральними нейронами ентеральної нервової системи, так і епітелієм, що вистилає травну систему, клітинами м'язової тканини, ендотелієм судин, іму-

ноцитами, кишковою мікрофлорою та ін. Однак травну систему оксид азоту регулює не один. Гладенькі міоцити NO релаксує спільно з вазоактивним інтестинальним поліпептидом, сомато-статином і серотоніном, його утворенню сприяють холецисто-кінін, простагландин E2, лейкотрієни, а виділяється він завдяки ацетилхоліну. Набір місцевих біологічно активних речовин цим не вичерпується. В органах травної системи є велика група регуляторних пептидів, взаємодію оксиду азоту з якими не вивчено, але вона цілком імовірна [1], що дає можливість проводити подальші наукові дослідження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Мотавкин П. А. Оксид азота в органах пищеварительной системы / П. А. Мотавкин // Тихоокеанский мед. журн. – 2004. – № 2. – С. 13–17.
2. Ткач С. М. Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте / С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузенко // Сучасна гастроентерологія. – 2013. – № 4. – С. 118–128.
3. Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract / T. Sobko, L. Huang, T. Midtvedt [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – Vol. 41, Issue 6. – P. 985–991.
4. Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans / F. J. Larsen, T. A. Schiffer, S. Borniquel [et al.] // Cell. Metab. – 2011. – Vol. 13, Issue 2. – P. 149–159.
5. Lundberg J. O. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics / J. O. Lundberg, E. Weitzberg, M. T. Gladwin // Nat. Rev. Drug Discov. – 2008. – Vol. 7, Issue 2. – P. 156–167.
6. Nitric Oxide and the Gastrointestinal Tract / Nitin I. Kochar, Anil V. Chandewal, Ravindra L. Bakal, Priya N. Kochar // Int. Pharmacol. – 2011. – Vol. 7, Issue 1. – P. 31–39.
7. Toda N. Gastrointestinal function regulation by nitrergic efferent nerves / N. Toda, A. G. Herman // Pharmacol. Rev. – 2005. – Vol. 57, Issue 3. – P. 315–338.
8. The involvement of nitric oxide synthase neurons in enteric neuropathies / L. R. Rivera, D. P. Poole, M. Thacker [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2011. – Vol. 23, Issue 11. – P. 980–988.

9. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract / T. Takahashi // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38. – P. 421–430.
10. Панова И. В. Оксид азота и эндотелин-1 при патологии органов пищеварения у детей / И. В. Панова, Э. В. Дудникова // *Вопросы современной педиатрии.* – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 56–62.
11. Izzo A. A. Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport / A. A. Izzo, N. Mascolo, F. Capasso // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43. – P. 1605–1620.
12. The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis / N. K. Chokshi, Y. S. Guner, C. J. Hunter [et al.] // *Semin. Perinatol.* – 2008. – Vol. 32, Issue 2. – P. 92–99.
13. Nitric oxide and chronic gut inflammation: controversies in inflammatory bowel disease / M. B. Grisham, K. P. Pavlick, F. S. Laroux [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2002. – Vol. 50, Issue 41. – P. 272–283.

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ У ФУНКЦІОНУВАННІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Оксид азоту відіграє важливу роль у функціонуванні всіх органів травної системи, зокрема підшлункової залози. Основним джерелом синтезу NO у тканині підшлункової залози є його утворення ферментативним шляхом з участю NOS або за допомогою денітрозилювання [1]. Наявність та локалізація NO-генеруючих ферментів NOS у різних органах, включаючи підшлункову залозу, є предметом суперечок у науковому середовищі [2]. Загальна згода полягає в тому, що основними джерелами утворення NO у підшлунковій залозі за допомогою cNOS є нейрони [3, 4], ендотеліальні клітини судин [1, 5] та ацинарні клітини [2, 6]. У базальних умовах експресія білка iNOS повністю відсутня в екзокринній частині підшлункової залози [1, 6–9].

ЛОКАЛІЗАЦІЯ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЛЮДИНИ В НОРМІ

Судини підшлункової залози

Застосування технології TSA дозволило виявити всі три ізоформи NOS у клітинах гладеньких м'язів

судин у підшлунковій залозі [10–12]. Це може свідчити про автокринну роль NO в регуляції місцевого судинного тонуусу. Різні ізоформи цього ферменту неоднаково розподілені в судинах. Було встановлено, що ендотеліальні клітини підшлункової залози експресують усі три ізоформи NOS у кровоносних судинах малого діаметра, тоді як інтима великих судин проявляє, як правило, позитивну імунореакцію на pNOS та eNOS [13]. Ендотеліальні клітини капілярів містять лише eNOS [2].

Вегетативні ганглії та нейрони підшлункової залози

Фізіологічно підшлункова залоза людини містить pNOS у внутрішньопанкреатичних гангліях і нейронах, що іннервують ацинуси, протоки та судини [14]. Експресія pNOS у підшлунковій залозі морської свинки розподіляється в гангліях та нервах по всьому органу [15]. Найбільше нітратергічних нейронів виявлено по ходу кровоносних судин, особливо в голові й тілі органа. Частина нервів тісно пов'язана з головною протокою підшлункової залози, ацинусами та острівцями Лангерганса [1].

Цікаво, що К. Umehara та співавт. (1997) відзначили видову різницю в розподілі pNOS-позитивних нервових волокон підшлункової залози [16]. У підшлунковій залозі собаки pNOS-позитивні нервові волокна більш поширені навколо проток, помірно – навколо артерій та ацинусів, досить мало – в ділянці острівців Лангерганса. Однак у підшлунковій залозі щурів їх було менше в підшлунковій залозі та ацинусах, більше – в ділянці ендокринної частини органа [1].

Острівці Лангерганса

У ділянці острівців Лангерганса ферменти pNOS та iNOS було виявлено, як правило, однаково в усіх клітинах, тоді як eNOS ідентифікувалась в одиничних розсіяних клітинах, що, ймовірно, синтезують соматостатин, глюкагон та інсулін [2, 17–20]. Це може свідчити про автокринний вплив NO на регуляцію ендокринної секреції підшлункової залози [2, 21].

Ацинарні клітини підшлункової залози

Експресію cNOS в ацинарних клітинах продемонстрували деякі дослідники [5, 22–24]. Однак інші не змогли підтвердити цього [25–27]. Експресію cNOS, але не iNOS, спостерігали в ізольованих ацинусах підшлункової залози щурів [5, 23]. Встановлено, що ацинарні клітини підшлункової залози миші експресують усі ізоформи NOS (включаючи iNOS) [1, 22]. На сьогодні вважають, що основну роль у регуляції функціональної активності ацинарних клітин за допомогою оксиду азоту все ж відіграє pNOS.

J. Jaworek та співавт. (2000) показали спонтанне вивільнення NO з ацинарних клітин; проте незрозуміло, чи насправді це було результатом діяльності NOS [23].

Утворення оксиду азоту в підшлунковій залозі шляхом денітрозилювання

У попередніх розділах ішлося про те, що генерація NO може відбуватися незалежно від активності NOS. Як свідчать результати досліджень, швидке початкове підвищення рівня NO, індуковане надмаксимальною стимуляцією ацетилхоліну в ацинарних клітинах підшлункової залози миші, незначно чутливе до інгібування NOS, однак попередня обробка донорами NO суттєво посилила цю реакцію [1, 28]. Група дослідників надалі стверджувала, що це Ca^{2+} -залежне утворення NO в ацинарних клітинах опосередковується за допомогою денітрозилювання білків [28].

Узагальнену роль оксиду азоту, який синтезується за допомогою NOS, в екзокринній частині підшлункової залози показано на рисунку 3 [1].

ФІЗІОЛОГІЧНА РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ

Деякі дослідники вважають, що оксид азоту в підшлунковій залозі має стимулювальний ефект як на базальну ацинарну, протокову, так і на стимульовану секрецію [1]. Є достатньо відомостей про активну участь NO в регуляції секреції води і функціону-

ванні бікарбонатних та хлоридних іонів у клітинах підшлункової залози [2, 29, 30]. Враховуючи дані про значне поширення ферментів NOS у тканині залози, можна стверджувати, що оксид азоту відіграє важливу роль як у екзокринній, так і в ендокринній її функціях.

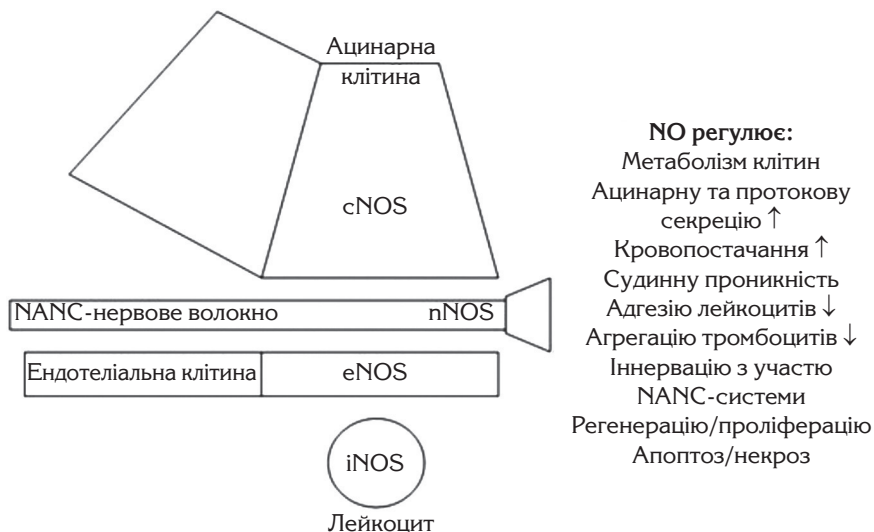


Рис. 3. Експресія та функції синтази оксиду азоту в екзокринній частині підшлункової залози [1].

БАЗАЛЬНА ЕКЗОКРИННА СЕКРЕЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Введення екзогенних донорів NO спричиняє незначне збільшення виходу амілази *in vitro* [3]. Крім того, інгібування NOS *in vivo* за допомогою L-NNA суттєво зменшує секрецію базального білка в панкреатичному соку щурів [31]. У тварин з хірургічною денервацією підшлункової залози L-NNA викликає стійке зниження секреції органа. Як неспецифічна блокада NOS за допомогою L-NAME [32, 33], так і блокада nNOS індазолом значно

знижують вихідний рівень амілази у щурів [1, 33]. Селективні інгібітори iNOS не мають впливу на вміст базальної амілази. У сукупності ці дані свідчать про те, що ацинарна cNOS та нітратергічні нервові волокна можуть відігравати важливу роль у контролі базальної секреції підшлункової залози [1].

СТИМУЛЬОВАНА ЕКЗОКРИННА СЕКРЕЦІЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Цікавим є той факт, що екзо- та ендogenous NO мають різний вплив на стимульовану секрецію підшлункової залози [1]. Як показали результати досліджень, екзогенний NO суттєво не впливає на секреторну реакцію як її сегментів, так і ацинарних клітин [32, 34–37]. Однак неселективне фармакологічне інгібування NOS, яка фактично є основним джерелом ендogenous синтезу NO, зменшує стимульовану секрецію амілази/білка підшлункової залози *in vivo* [6, 31, 32, 34].

N-нітро-L-аргінін спричинив у собак пригнічення секреції підшлункової залози на 60 % [38]. Принаймні частина цього ефекту зумовлена зменшенням спорожнення шлунка чи шлунково-кишкового кровотоку або скороченням сфінктера Одді [1, 39]. Деякі науковці вважають, що ефекти інгібування синтезу NO на секрецію підшлункової залози *in vivo* пов'язані зі змінами її кровотоку або вивільнення нейромедіаторів у відповідь на активацію NO [34, 40].

Загалом M. J. DiMagno та співавт. (2004) припустили, що eNOS відіграє домінуючу роль, а nNOS – незначну роль у секреції підшлункової залози [6]. P. Hegyi, Z. Rakonczay (2011) стверджували, що eNOS, імовірно, діє на мікросудинну систему підшлункової залози, тоді як nNOS тонічно пригнічує вивільнення ацетилхоліну з нейронів органа [1].

Було показано, що судинний механізм відіграє важливу роль у екзокринній секреції підшлункової залози [31]. Відомо, що кровотік даного органа збільшується після секреторної стимуляції як частина нормальної фізіологічної реакції на підвищену потребу

в кисні та інших метаболітах під час активної секреції [41]. Ця секреторна гіперемія підшлункової залози значною мірою опосередковується оксидом азоту [34, 42]. Дане уявлення було підтверджено висновком, що пригнічення синтезу NO за допомогою аналогів L-аргініну спричиняє помітне зменшення як секреції підшлункової залози, так і кровотоку [31, 34]. Деякі автори вказують на те, що оксид азоту не має прямої дії на ацинарні клітини підшлункової залози, а лише посилює кровотік у ній [31].

ПРОЛІФЕРАЦІЯ ТА АПОПТОЗ

Ендогенний NO може регулювати делікатний баланс між проліферативними та апоптичними процесами підшлункової залози [1].

Введення L-NNA протягом 3–4 днів спричиняє гіпотрофію підшлункової залози та збільшує швидкість апоптозу органа як при базальному, так і при стимульованому стані [43, 44]. N-нітро-L-аргінін значно зменшує проліферацію як ацинарних, так і протокових клітин у базальних умовах [43]. Загалом деякі автори вважають, що NO має інгібуючий ефект як на мітогенез, так і на апоптоз ацинарних клітин [1].

ВПЛИВ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ НА ЕКСПРЕСІЮ ТА АКТИВНІСТЬ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ

Існує все більше доказів того, що система сигналізації NO суттєво змінюється при гострому панкреатиті. Рівень NO_x у сироватці/плазмі крові значно зростає, що свідчить про підвищення активності NOS. Паралельно активність iNOS значно збільшується, тоді як активність eNOS зменшується при гострому панкреатиті [1].

Під час досліджень спостерігали різке зростання рівня NO_x на початку гострого панкреатиту незалежно від тяжкості захворювання. У динаміці перебігу гострого панкреатиту при легкому ступені відмічали повільне зниження рівня метаболітів оксиду

азоту до дня виписування, тоді як при тяжкому панкреатиті в динаміці рівень NO_x різко підвищувався та критично знижувався до дня виписування, сягаючи показників, менших від норми [45–48].

Імовірно, підвищений рівень NO_x у сироватці крові зумовлений його синтезом у позаацитарних тканинах і клітинах підшлункової залози, таких, як ендотелій, нейрони та лейкоцити. Є повідомлення про суттєве зростання активності nNOS і зниження експресії білка eNOS в ацитарних клітинах підшлункової залози миші за умов експериментального панкреатиту, які отримували надмаксимальну концентрацію церулеїну *in vitro* [1, 22]. Експресію iNOS регулюють різні запальні сигнали (інтерлейкіни, ліпополісахарид та ін.) [23, 49]. Тому не дивно, що експресія iNOS підшлункової залози значно підвищується на різних моделях гострого панкреатиту *in vivo*.

Посилений синтез NO викликає генерацію вільних радикалів у підшлунковій залозі. Відповідно, рівень нітротирозину, маркера нітрозативного стресу, в підшлунковій залозі був значно підвищений у мишей, які отримували церулеїн [50–52], та у щурів із панкреатитом, викликаним L-аргініном [53] і таурохолатом [54].

НАСЛІДКИ ГІПЕРПРОДУКУВАННЯ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Оксид азоту може відігравати важливу роль у патогенезі гострого панкреатиту в людини, хоча наукові дані є досить суперечливими. Загалом у науковій літературі описано як корисні [6, 32, 55–57], так і шкідливі [2, 58–61] наслідки індукованого синтезу NO при гострому панкреатиті [2].

Пацієнти з більшим рівнем NO_x у сироватці крові мають значно вищий ризик сепсису та смертності. За даними R. S. Que та співавт. (2010), існує кореляція між рівнем NO в плазмі крові й тяжкістю перебігу гострого панкреатиту [62]. Результати наших досліджень також підтверджують прямий кореляційний зв'язок між рівнем метаболітів оксиду азоту і тяжкістю перебігу гострого панкреатиту, особливо на 3-тю добу захворювання [46, 48].

Основними джерелами оксиду азоту при гострому панкреатиті є активація iNOS та, ймовірно, неферментативні шляхи його утворення (нітроредуктазний шлях за умов гіпоксії і реакція вільних радикалів з L-аргініном) [48]. Важливою особливістю надмірного синтезу оксиду азоту при цьому захворюванні є його взаємодія з вільними радикалами, які утворюються при гіпоксії, ушкодженні тканин та запальній реакції.

Оксид азоту насправді відіграє руйнівну роль при поєднанні із супероксидами [2, 54]. Особливістю активації вільнорадикального окиснення при гострому панкреатиті є те, що підшлункова залоза має найнижчий вміст антиоксидантів в організмі, й при локальній ішемії її власні захисні сили не здатні повністю боротися з токсичним впливом активних форм кисню [63–65]. Це поглиблює деструктивні зміни та розширює вогнище ураження в підшлунковій залозі [66]. Супероксиди, відомі як поглиначі NO, зменшують тим самим його біоактивність та біодоступність. При запальних захворюваннях, наприклад гострому панкреатиті, супероксиди регулюють ферменти, що беруть участь у передачі сигналів L-аргінін – NO – цГМФ [67, 68]. Це призводить до подальшого зниження біоактивності NO [2]. Супероксид і NO в результаті взаємодії утворюють пероксинітрит, швидкість формування якого залежить від співвідношення концентрацій двох попередніх компонентів. Відомо, що швидкість реакції NO із супероксидом у 3,5 раза більша, ніж швидкість реакції супероксиду із супероксиддисмутазою. Пероксинітрит має виражену токсичну дію і здатний прямо нітрувати тирозинові залишки в білках, окиснювати сульфгідрильні групи, ушкоджувати ДНК, ініціювати процеси перекисного окиснення ліпідів, продукувати інші оксиданти [46, 48, 66].

Посилення утворення оксиду азоту при гострому панкреатиті через активацію iNOS пов'язане перш за все з ініціюванням ушкодження тканин підшлункової залози та порушенням мікроциркуляції [2]. Важливу роль у цьому відіграє саме порушення мікроциркуляції як наслідок ушкодження ендотелію судин, впли-

ву на мікроциркуляторне русло медіаторів запалення та зниження активності eNOS.

Як показали результати досліджень, кровотік підшлункової залози при гострому панкреатиті, спричиненому церулеїном, значно зменшується вже через 2 год інфузії церулеїну, а потім це зменшення прогресує, досягаючи після 5 год інфузії приблизно половини нормального потоку [69]. Це може призвести до ішемії тканин. Кількість життєздатних ацинусів, виділених при гострому панкреатиті, індукованому церулеїном, становить лише близько 30 % від кількості, отриманої з неушкодженої підшлункової залози [31].

Встановлено, що надмірне надходження NO призводить до морфологічних змін у підшлунковій залозі: вазодилатації зі стазом формених елементів крові через 1 та 2 доби; осередкового некрозу, деструкції ацинарної тканини, дилатації проток з погіршенням відтоку панкреатичного секрету через 6 діб; жирової дистрофії, сегментарного апоптозу через 12 діб; мікроциркуляторних порушень в органі, формування фіброзної тканини в перидуктулярній та перивазальній зонах з проникненням у міжчасточковий простір через 30 діб [70]. В експерименті інгібування синтази оксиду азоту під час ранньої фази розвитку гострого експериментального панкреатиту характеризується менш вираженим розвитком морфологічних змін у тканині підшлункової залози щурів [71].

Хоча існують і наукові праці про захисну роль гіперпродукції оксиду азоту при гострому панкреатиті. Зокрема, багато вчених довело його подвійну роль при гострому панкреатиті, в цьому випадку функція оксиду азоту значною мірою залежить від його концентрації. Відомо, що низька концентрація оксиду азоту забезпечує процеси клітинної та міжклітинної комунікації, покращує кровопостачання. Крім того, висока активність супероксиддисмутази захищає від пероксинітриду. Якщо запаси L-аргініну достатні, то при розвитку запалення iNOS каталізує утворення із цієї амінокислоти оксиду азоту, коли ж вони вичерпані, то даний фермент, що експресується під впли-

вом прозапальних цитокінів, сприяє зростанню рівня активних форм кисню (синглетний кисень, перекис водню та ін.) [72, 73]. Коли концентрація оксиду азоту значно підвищується (понад 50 мкмоль/л), здатність супероксиддисмутази конкурувати з NO за супероксид аніон знижується, тому посилюється утворення пероксинітриту, що супроводжується активацією перекисного окиснення ліпідів, зменшенням активності супероксиддисмутази, каталази, а також появою морфологічних ознак запалення [71, 72].

Під час досліджень встановлено, що екзогенні донори NO мають сприятливий вплив на перебіг гострого панкреатиту, зменшують утворення набряку і захищають від ектопічної активації трипсиногену, який корелює зі смертністю, запаленням та некрозом [2, 35].

Здатність NO обмежувати активацію ендотелію та інгібувати адгезію лейкоцитів сприяє його протизапальним властивостям при гострому панкреатиті [74, 75]. Є повідомлення, що інгібітори NO-синтази не пригнічують секреції підшлункової залози *in vivo* та посилюють тяжкість перебігу гострого панкреатиту, індукованого церулеїном [57]. Вони також посилюють ультраструктурні дегенеративні зміни в ацинарних клітинах підшлункової залози при індукованому церулеїном гострому панкреатиті, підтверджуючи тим самим захисну роль ендогенного NO при цій хворобі [2, 55].

Деякі дослідники стверджують, що окиснювальний стрес, який випереджає регуляцію NOS, тобто посилення утворення NO при гострому панкреатиті, найімовірніше, є адаптивним механізмом, спрямованим на підтримку гомеостатичного клітинного рівня біоактивного NO. Ця експериментальна парадигма забезпечує прямий і причинний зв'язок між окиснювальним стресом та ферментативним контролем біодоступності NO на клітинному рівні. Автори рекомендують при гострому панкреатиті використовувати донори оксиду азоту разом з антиоксидантами [2].

Варто зазначити, що часто як донор оксиду азоту застосовують L-аргінін, а його роль у перебізі гострого панкреатиту є

досить неоднозначною. Так, амінокислоту L-аргінін використовують для моделювання експериментального гострого панкреатиту [76, 77]. Деякі автори передбачають, що токсичні ефекти високих доз L-аргініну на ацинарні клітини підшлункової залози можуть бути пов'язані з перевантаженням Ca^{2+} і, як наслідок, викликати некротичну загибель клітин. В експериментальних моделях L-аргінін спричиняє ушкодження актинового цитоскелета, а також проміжних філаментів в ацинарних клітинах [78].

Важливим є також той факт, що сприятливий вплив донорів NO на гострий панкреатит виявили в більшості випадків під час експериментальних досліджень на тваринах. Чи можна результати цих експериментів екстраполювати на людей, важко сказати. Також слід зазначити, що в багатьох дослідженнях, під час яких вивчають вплив екзогенного NO на експериментальні моделі гострого панкреатиту, препарати вводять профілактично [1]. Зазвичай цей дизайн не імітує клінічної ситуації. Під час деяких клінічних рандомізованих подвійних сліпих контрольованих досліджень було виявлено захисний ефект [79, 80], тоді як під час інших його не спостерігали [81–83].

Таким чином, питання щодо використання донорів оксиду азоту, як і інгібіторів його утворення, при гострому панкреатиті є досить невизначеним. Зрозуміло, що оксид азоту може відігравати як позитивну, так і негативну роль у перебізі даного захворювання. Це залежить від його концентрації, активності антиоксидантного захисту та багатьох інших чинників. Відповідно, межа між користю і шкодою корекції функціонування системи оксиду азоту є досить невизначеною та потребує подальших наукових досліджень.

СИСТЕМНИЙ ВПЛИВ ГІПЕРПРОДУКУВАННЯ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ГОСТРОМУ ПАНКРЕАТИТІ

Особливістю перебігу гострого панкреатиту є переважання системного впливу над місцевими змінами. Гострий панкреатит (особливо в тяжкій формі), крім підшлункової залози, може ура-

жати інші органи (наприклад легені, печінку, серцево-судинну систему, кишечник та ін.). Тому дослідники вивчали зміни експресії NOS у відповідь на це захворювання. Зокрема, в легенях спостерігали підвищену експресію білка сNOS, тоді як iNOS також була надмірно експресована пізніше – при гострому панкреатиті, викликаному церулеїном [22, 84, 85]. Аналогічні зміни виявлено в печінці [84] та інших органах [1, 49, 65, 86, 87]. Враховуючи те, що гіперпродукування оксиду азоту не є локальним явищем, він може бути ключовою ланкою у розвитку гемодинамічних порушень [88] та поліорганної недостатності при гострому панкреатиті [65]. Перш за все це пов'язано з розвитком ушкодження ендотелію (ендотеліальної дисфункції) [89], що відіграє ключову роль у розвитку, зокрема, сепсису [88] та, відповідно, поліорганної недостатності [45, 46, 90].

Не менш важливим є те, що в результаті лікування гострого панкреатиту розвивається реперфузійний синдром, при цьому головну роль відіграє надмірне утворення оксиду азоту [91, 92], внаслідок якого виникають значні мікроциркуляторні порушення, виражений окиснювальний стрес, що здатні поглиблювати патологічні процеси як у підшлунковій залозі, так і в інших органах організму [91].

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ХРОНІЗАЦІЇ ПАТОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ В ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ

Встановлено, що після перенесення важкого гострого панкреатиту у хворих залишається досить низьким рівень метаболітів оксиду азоту у крові [46]. Ці зміни можуть свідчити як про дефіцит субстратів для синтезу оксиду азоту, так і про надмірну його утилізацію. Вони також здатні негативно впливати на подальший функціональний стан і морфологію підшлункової залози. Так, на 30-ту добу після введення блокаторів синтезу NO в перидуктулярній зоні починають формуватися тяжі фіброзної тканини з паралельним зростанням у крові рівня маркерів синтезу колагену [93]. Також через 30 діб після введення блокато-

рів NOS спостерігають достовірне зниження секреції ферментів залозою, збільшення рівня біохімічних маркерів фіброзу (окси-проліну білковозв'язаного та гексозамінів), недостатність інкреторної функції – підвищення рівня глюкози, тобто зміни, характерні для хронічного експериментального панкреатиту [70]. Це означає, що зменшення вмісту оксиду азоту після перенесення гострого панкреатиту може стати важливим чинником формування хронічного панкреатиту в подальшому.

ОКСИД АЗОТУ ТА РИЗИК РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Оксид азоту визнано одним із медіаторів, що сприяють появі та розвитку цукрового діабету 1 типу [21]. Результати досліджень багатьох учених [94, 95] вказують на те, що саме оксиду азоту, який синтезується в острівкових клітинах підшлункової залози, належить основна роль у механізмах ушкодження і руйнування β -клітин, що призводить до різкого зменшення їх кількості й розвитку інсулінозалежного цукрового діабету [96, 97]. Саме макрофаги відіграють центральну роль в ініціації каскаду імунних реакцій, які в кінцевому результаті зумовлюють деструкцію β -клітин. Активація макрофагів супроводжується індукцією iNOS із вивільненням великої кількості оксиду азоту [98, 99]. Оксид азоту і його метаболіт пероксинітрит викликають ушкодження β -клітин внаслідок безпосередньої дії на ДНК острівкових клітин [96].

Також NO, що продукується iNOS, призводить до порушення секреції інсуліну й апоптозу β -клітин. На відміну від цього, NO у низькій концентрації, що продукується sNOS у β -клітинах, проявляє диференційну активність. Конститутивна NOS виробляє гомеостатичний рівень NO, необхідний для фізіологічних функцій. Механізм утворення оксиду азоту, опосередкований S-нітрозилюванням, також бере участь у протекторному впливі на β -клітини острівців Лангерганса [21].

Результати досліджень вказують на те, що оксид азоту також сприяє пролонгації запального процесу в клітинах Лангерганса,

активуючи індукцибельну циклооксигеназу і, таким чином, посилюючи генерацію простагландинів [96]. Також встановлено, що ген iNOS локалізується на 11-й хромосомі поряд з «поліморфною діабетичною ділянкою» (ділянкою гена, що кодує синтез інсуліну), а це дозволяє зробити припущення щодо участі цього фактора в розладах обміну NO за умов розвитку діабету [96, 100].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Hegyi P. The role of nitric oxide in the physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas / P. Hegyi, Z. Rakonczay // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – Vol. 15, Issue 10. – P. 2723–2741.
2. New Insight into the Role of Nitric Oxide Pathways in Pancreas / I. Buchwalow, J. Schnekenburger, V. Samoilova [et al.] // *Acta Histochem. Cytochem.* – 2018. – Vol. 51, Issue 6. – P. 167–172.
3. Kirchgessner A. L. NADPH diaphorase (nitric oxide synthase)-containing nerves in the enteropancreatic innervation: sources, co-stored neuropeptides, and pancreatic function / A. L. Kirchgessner, M. T. Liu, M. D. Gershon // *J. Comp. Neurol.* – 1994. – Vol. 342, Issue 1. – P. 115–130.
4. Adeghate E. Pancreatic peptides, neuropeptides and neurotransmitters in diabetes mellitus: a review / E. Adeghate, A. Ponery // *Int. J. Diabetes Metab.* – 2003. – No. 10. – P. 1–6.
5. nNOS and Ca²⁺ influx in rat pancreatic acinar and submandibular salivary gland cells / X. Xu, W. Zeng, J. Diaz [et al.] // *Cell Calcium.* – 1997. – Vol. 22, Issue 3. – P. 217–228.
6. Endothelial nitric oxide synthase is protective in the initiation of caerulein-induced acute pancreatitis in mice / M. J. DiMagno, J. A. Williams, Y. Hao [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2004. – Vol. 287, Issue 1. – P. 80–87.
7. Expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in pancreatic adenocarcinoma: correlation with microvessel density / H. U. Kasper, H. Wolf, U. Drebber [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10, Issue 13. – P. 1918–1922.
8. Effect of portal vein occlusion on the pancreas: an experimental model / H. Aydede, Y. Erhan, O. Ikgul [et al.] // *World J. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 1000–1006.

9. Calpain I inhibitor ameliorates the indices of disease severity in a murine model of cerulein-induced acute pancreatitis / I. Virlos, E. Mazzon, I. Serraino [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2004. – Vol. 30. – P. 1645–1651.
10. Oxidative stress and NO generation in the rat pancreatitis induced by pancreatic duct ligation / I. Buchwalow, J. Schnekenburger, D. Atiakshin [et al.] // *Acta Histochem.* – 2017. – Vol. 119, Issue 3. – P. 252–256.
11. L-arginine-NO-cGMP signalling pathway in pancreatitis / I. Buchwalow, J. Schnekenburger, K. Tiemann [et al.] // *Sci. Rep.* – 2013. – Vol. 3. – P. 1899.
12. Oxidative stress and NO generation in cerulein-induced rat pancreatitis / K. Tiemann, J. Schnekenburger, V. Schick [et al.] // *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* – 2018. – Vol. 4, Issue 3. MS.ID.001063.
13. Vascular smooth muscle and nitric oxide synthase / I. B. Buchwalow, T. Podzuweit, W. Bocker [et al.] // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16, Issue 6. – P. 500–508.
14. Neuronal and endothelial nitric oxide synthase immunoreactivity and NADPH-diaphorase staining in rat and human pancreas: influence of fixation / J. Worl, M. Wiesand, B. Mayer [et al.] // *Histochemistry.* – 1994. – Vol. 102. – P. 353–364.
15. Liu H. P. Nitrergic neurons in the pancreas of newborn guinea pig: their distribution and colocalization with various neuropeptides and dopamine-beta-hydroxylase / H. P. Liu, S. S. Tay, S. K. Leong // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1996. – Vol. 61, Issue 3. – P. 248–256.
16. Comparative distribution of nitric oxide synthase (NOS) in pancreas of the dog and rat: immunocytochemistry of neuronal type NOS and histochemistry of NADPH-diaphorase / K. Umehara, K. Kataoka, T. Ogura [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 1997. – Vol. 42, Issue 6. – P. 469–478.
17. Morphological evidence for the existence of nitric oxide and carbon monoxide pathways in the rat islets of Langerhans: an immunocytochemical and confocal microscopical study / P. Alm, P. Ekström, R. Henningsson, I. Lundquist // *Diabetologia.* – 1999. – Vol. 42. – P. 978–986.
18. Detection of nitric oxide synthase (NOS) in somatostatin-producing cells of human and murine stomach and pancreas / M. A. Burrell, L. M. Montuenga, M. Garcia, A. C. Villaro // *J. Histochem. Cytochem.* – 1996. – Vol. 44, Issue 4. – P. 339–346.
19. A neuronal isoform of nitric oxide synthase expressed in pancreatic beta-cells controls insulin secretion / A. D. Lajoix, H. Reggio, T. Chardès [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50, Issue 6. – P. 1311–1323.

20. Calmodulin overexpression causes Ca⁽²⁺⁾-dependent apoptosis of pancreatic beta cells, which can be prevented by inhibition of nitric oxide synthase / W. Yu, T. Niwa, Y. Miura [et al.] // *Lab. Invest.* – 2002. – Vol. 82. – P. 1229–1239.
21. Kurohane Kaneko Y. Dual role of nitric oxide in pancreatic β -cells / Y. Kurohane Kaneko, T. Ishikawa // *J. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 123, Issue 4. – P. 295–300.
22. Expression of nitric oxide synthase isoforms and nitric oxide production in acute pancreatitis and associated lung injury / A. D. Ang, S. Adhikari, S. W. Ng, M. Bhatia // *Pancreatology.* – 2009. – Vol. 9, Issues 1–2. – P. 150–159.
23. Protective action of lipopolysaccharides in rat caerulein-induced pancreatitis: role of nitric oxide / J. Jaworek, B. Jachimczak, R. Tomaszewska [et al.] // *Digestion.* – 2000. – Vol. 62, No. 1. – P. 1–13.
24. Nitric oxide synthase from bovine pancreas: purification and characterization / S. W. Nam, D. W. Seo, D. S. Sung [et al.] // *Arch. Pharm. Res.* – 1998. – Vol. 21. – P. 128–134.
25. Alderton W. K. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition / W. K. Alderton, C. E. Cooper, R. G. Knowles // *Biochem. J.* – 2001. – Vol. 357, Issue 3. – P. 593–615.
26. Ember Z. Distribution of nitric oxide synthase and secretory role of exogenous nitric oxide in the isolated rat pancreas / Z. Ember, M. D. Yago, J. Singh // *Int. J. Pancreatol.* – 2001. – Vol. 29, Issue 2. – P. 77–84.
27. Histochemical demonstration of NADPH-diaphorase activity, a marker for nitric oxide synthase, in neurons of the rat pancreas / T. Shimosegawa, T. Abe, A. Satoh [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 1992. – Vol. 148, Issues 1–2. – P. 67–70.
28. Calcium-dependent release of NO from intracellular S-nitrosothiols / M. Chvanov, O. V. Gerasimenko, O. H. Petersen, A. V. Tepikin // *EMBO J.* – 2006. – Vol. 25, Issue 13. – P. 3024–3032.
29. Bicarbonate secretion in interlobular ducts from guinea-pig pancreas / H. Ishiguro, M. C. Steward, R. W. Wilson, R. M. Case // *J. Physiol.* – 1996. – Vol. 495, Issue 1. – P. 179–191.
30. Exocrine pancreatic secretion in normal controls and chronic calcifying pancreatitis patients from Burundi: possible dietary influences / R. Laugier, J. P. Bernard, R. Laroche [et al.] // *Digestion.* – 1993. – Vol. 54, No. 1. – P. 54–60.
31. Nitric oxide in pancreatic secretion and hormone-induced pancreatitis in rats / S. J. Konturek, A. Szlachcic, A. Dembinski [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* – 1994. – Vol. 15, Issue 1. – P. 19–28.

32. Nitric oxide modulates pancreatic basal secretion and response to cerulein in the rat: effects in acute pancreatitis / X. Molero, F. Guarner, A. Salas [et al.] // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108, Issue 6. – P. 1855–1862.
33. Localized pancreatic NF-kappaB activation and inflammatory response in taurocholate-induced pancreatitis / E. Vaquero, I. Gukovsky, V. Zaninovic [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 280, Issue 6. – P. 1197–1208.
34. Role of endogenous nitric oxide in the control of canine pancreatic secretion and blood flow / S. J. Konturek, J. Bilski, P. K. Konturek [et al.] // *Gastroenterology*. – 1993. – Vol. 104, Issue 3. – P. 896–902.
35. On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis / J. Werner, C. Fernandez-del Castillo, J. A. Rivera [et al.] // *Gut*. – 1998. – Vol. 43, Issue 3. – P. 401–407.
36. Effect of sodium nitroprusside and 8-bromo cyclic GMP on nerve-mediated and acetylcholine-evoked secretory responses in the rat pancreas / M. D. Yago, J. A. Tapia, G. M. Salido [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 136, Issue 1. – P. 49–56.
37. Yoshida H. Effect and uncoupling NO/cGMP pathways on carbachol- and CCK-stimulated Ca²⁺ entry and amylase secretion from the rat pancreas / H. Yoshida, Y. Tsunoda, C. Owyang // *Pflugers Arch.* – 1997. – Vol. 434. – P. 25–37.
38. Nitric oxide and the interrelation between intestinal motility and pancreatic secretion in fasted and fed dogs / M. Maczka, P. Thor, J. Bilski, S. J. Konturek // *J. Physiol. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 45, Issue 2. – P. 285–298.
39. Tanaka T. Effects of nitric oxide synthase inhibitor on the digestive system measured by simultaneous monitoring of gastric motility, gastric emptying activity and postprandial pancreaticobiliary secretion in dogs / T. Tanaka, A. Mizumoto, Z. Itoh // *Exp. Anim.* – 2005. – Vol. 54, Issue 4. – P. 309–317.
40. Role of nitric oxide in the pancreatic blood flow response to caerulein / A. Satoh, T. Shimosegawa, T. Abe [et al.] // *Pancreas*. – 1994. – Vol. 9, Issue 5. – P. 574–579.
41. Pancreatic tissue oxygenation during secretory stimulation / S. L. Harper, V. H. Pitts, D. N. Granger, P. R. Kvietys // *Am. J. Physiol.* – 1986. – Vol. 250, Issue 3. – P. 316–322.
42. Holst J. J. Nitric oxide is an important element in neurally induced pancreatic exocrine secretion / J. J. Holst, T. N. Rasmussen, P. Schmidt // *Digestion*. – 1992. – No. 52. – P. 90.

43. The influence of nitric oxide on basal and cholecystokinin-8-induced proliferation and apoptosis in the rat pancreas / L. M. Trulsson, T. Gasslander, T. Sundqvist, J. Svanvik // Regul. Pept. – 2002. – Vol. 106, Issues 1–3. – P. 97–104.
44. Trulsson L. M. Cholecystokinin-8-induced hypoplasia of the rat pancreas: influence of nitric oxide on cell proliferation and programmed cell death / L. M. Trulsson, T. Gasslander, J. Svanvik // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2004. – Vol. 95, Issue 4. – P. 183–190.
45. Чорномидз А. В. Повреждение эндотелия как фактор, предопределяющий тяжесть острого панкреатита / А. В. Чорномидз // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : материалы VII Междунар. науч.-практ. конф., 24–25 мая 2012 г. – Витебск : УО «ВГУ им. П. М. Машерова», 2012. – С. 54–56.
46. Шідловський В. О. Ендотеліальна дисфункція при гострому панкреатиті / В. О. Шідловський, А. В. Чорномидз // Сучасні медичні технології. – 2012. – № 4. – С. 48–52.
47. Чорномидз А. В. Стабільні метаболіти оксиду азоту у хворих на гострий панкреатит / А. В. Чорномидз // Науковий потенціал молоді – прогрес медицини майбутнього : матеріали Х наук.-практ. конф. з міжнар. участю студентів та молодих вчених, 17–19 квіт. 2012 р. – Ужгород : Вид-во УжНУ «Говерла», 2012. – С. 52–53.
48. Чорномидз А. В. Діагностика, прогнозування та профілактика розвитку важкого панкреатиту : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / А. В. Чорномидз. – Вінниця, 2014. – 24 с.
49. Role of interleukin 18 in nitric oxide production and pancreatic damage during acute pancreatitis / N. Ceno, S. Kashiwamura, H. Ueda [et al.] // Shock. – 2005. – Vol. 24, Issue 6. – P. 564–570.
50. Inhibition of tyrosine-kinase-mediated cellular signaling by tyrphostins AG 126 and AG556 modulates murine experimental acute pancreatitis / S. Balachandra, T. Genovese, E. Mazzon [et al.] // Surgery. – 2005. – Vol. 138, Issue 5. – P. 913–923.
51. Reduction in the development of cerulein-induced acute pancreatitis by treatment with M40401, a new selective superoxide dismutase mimetic / S. Cuzzocrea, T. Genovese, E. Mazzon [et al.] // Shock. – 2004. – Vol. 22, Issue 3. – P. 254–261.
52. Rosiglitazone, a ligand of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, reduces acute pancreatitis induced by cerulein / S. Cuzzocrea, B. Pisano, L. Dugo [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 951–956.

53. Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet aggravates necrotizing pancreatitis in rats / L. Czako', A. Szabolcs, A. Vajda [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 572, Issue 1. – P. 74–81.
54. Modulation of endogenous nitric oxide synthase in experimental acute pancreatitis: role of anti-ICAM-1 and oxygen free radical scavengers / B. Rau, A. Bauer, A. Wang [et al.] // *Ann. Surg.* – 2001. – Vol. 233, Issue 2. – P. 195–203.
55. Andrzejewska A. Nitric oxide protects the ultrastructure of pancreatic acinar cells in the course of caerulein-induced acute pancreatitis / A. Andrzejewska, G. Jurkowska // *Int. J. Exp. Pathol.* – 1999. – Vol. 80, Issue 6. – P. 317–324.
56. Protective role of endogenous nitric oxide (NO) in lipopolysaccharide-induced pancreatic damage (a new experimental model of acute pancreatitis) / J. Jaworek, B. Jachimczak, J. Bonior [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2000. – Vol. 51, Issue 1. – P. 85–102.
57. Contrasting effects of circulating nitric oxide and nitrergic transmission on exocrine pancreatic secretion in rats / E. Vaquero, X. Molero, V. Puig-Divi, J. R. Malagelada // *Gut.* – 1998. – Vol. 43, Issue 5. – P. 684–691.
58. Al Mufti R. A. Increased nitric oxide activity in a rat model of acute pancreatitis / R. A. Al Mufti, R. C. Williamson, R. T. Mathie // *Gut.* – 1998. – Vol. 43, Issue 4. – P. 564–570.
59. Alhan E. The effects of nitric oxide synthase inhibitors on acute necrotising pancreatitis in rats / E. Alhan, U. Kucutulu, C. Ercin // *Eur. J. Surg.* – 1998. – Vol. 164, Issue 9. – P. 697–702.
60. Expression of inducible nitric oxide synthase contributes to the development of pancreatitis following pancreatic ischaemia and reperfusion / K. Ayub, F. Serracino-Inglott, R. C. Williamson, R. T. Mathie // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88, Issue 9. – P. 1189–1193.
61. Cuzzocrea S. Inducible nitric oxide synthase-deficient mice exhibit resistance to the acute pancreatitis induced by cerulein / S. Cuzzocrea, E. Mazzone, L. Dugo // *Shock.* – 2002. – Vol. 17, Issue 5. – P. 416–422.
62. Correlation of nitric oxide and other free radicals with the severity of acute pancreatitis and complicated systemic inflammatory response syndrome / R. S. Que, L. P. Cao, G. P. Ding [et al.] // *Pancreas.* – 2010. – Vol. 39, Issue 4. – P. 536–540.
63. Чуклін С. М. Маркери оксидативного стресу як показники тяжкості гострого панкреатиту / С. М. Чуклін, І. Ю. Бігальський, А. А. Переяслов // *Укр. журн. хірургії.* – 2011. – № 6 (15). – С. 159–163.

64. Schoenberg M. H. Oxidative stress in acute and chronic pancreatitis / M. H. Schoenberg, D. Birk, H. G. Beger // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1995. – Vol. 62, Issue 6. – P. 1306–1314.
65. Shi C. Potential role of reactive oxygen species in pancreatitis-associated multiple organ dysfunction / C. Shi, R. Andersson, X. Zhao // *Pancreatology.* – 2005. – Vol. 5, Issues 4–5. – P. 492–500.
66. Чорномидз А. В. Роль вільних радикалів у прогресуванні перебігу гострого панкреатиту / А. В. Чорномидз // *Укр. журн. хірургії.* – 2013. – № 1 (20). – С. 21–26.
67. Hallemeesch M. M. Reduced arginine availability and nitric oxide production / M. M. Hallemeesch, W. H. Lamers, N. E. Deutz // *Clin. Nutr.* – 2002. – Vol. 21, Issue 4. – P. 273–279.
68. Waddington S. N. Arginase in glomerulonephritis / S. N. Waddington // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 61. – P. 876–881.
69. Role of platelet activating factor in pathogenesis of acute pancreatitis in rats / S. J. Konturek, A. Dembinski, P. J. Konturek [et al.] // *Gut.* – 1992. – Vol. 33, Issue 9. – P. 1268–1274.
70. Бабий А. М. Влияние избытка оксида азота на морфофункциональное состояние поджелудочной железы у крыс в эксперименте / А. М. Бабий // *Вісн. морфології.* – 2015. – № 2. – С. 312–317.
71. Федорович А. О. Діагностична та прогностична цінність системи оксиду азоту при хірургічному лікуванні різних форм гострого панкреатиту (клініко-експериментальне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / А. О. Федорович. – Д., 2006. – 20 с.
72. Слободяник Н. М. Патогенетичне обґрунтування корекції патологічних змін в підшлунковій залозі в залежності від стресостійкості тварин : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Слободяник Н. М. – Полтава, 2017. – 166 с.
73. Бабушкина А. В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А. В. Бабушкина // *Укр. мед. часоп.* – 2009. – № 6 (74). – С. 43–48.
74. Neutrophil behavior in pancreas and liver and the role of nitric oxide in rat acute pancreatitis / H. Inagaki, A. Nakao, T. Kurokawa [et al.] // *Pancreas.* – 1997. – Vol. 15, Issue 3. – P. 304–309.
75. Nitric oxide decreases endothelial activation by rat experimental severe pancreatitis-associated ascitic fluids / A. Masamune, T. Shimosegawa, A. Satoh [et al.] // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 20, Issue 3. – P. 297–304.
76. New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats / S. Tani, H. Itoh, Y. Okabayashi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2006. – Vol. 35, Issue 3. – P. 367–374.

77. Dawra R. L-arginine-induced experimental acute pancreatitis / R. Dawra, A. K. Saluja // *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*. – 2012.
78. Степанов Ю. М. L-аргинин: свойства, применение в медицине, токсичность и аргинин-индуцированное поражение поджелудочной железы / Ю. М. Степанов, И. В. Твердохлеб, О. Ю. Сиренко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2012. – № 3 (65). – С. 63–70.
79. Prophylactic effect of glyceryl trinitrate on postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized placebo-controlled trial / J. Y. Hao, D. F. Wu, Y. Z. Wang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, Issue 3. – P. 366–368.
80. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: A randomized double-blind trial / M. Moretó, M. Zaballa, I. Casado [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2003. – Vol. 57, Issue 1. – P. 1–7.
81. Intravenous nitroglycerin for prevention of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiography: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial / M. Beauchant, P. Ingrand, J. M. Favriel [et al.] // *Endoscopy*. – 2008. – Vol. 40, Issue 8. – P. 631–636.
82. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of transdermal glyceryl trinitrate in ERCP: effects on technical success and post-ERCP pancreatitis / A. J. Kaffes, M. J. Bourke, S. Ding [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2006. – Vol. 64, Issue 3. – P. 351–357.
83. Does glyceryl nitrate prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial / C. Nøjgaard, M. Hornum, M. Elkjaer [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 69, Issue 6. – P. 31–37.
84. Activation of alveolar macrophages in lung injury associated with experimental acute pancreatitis is mediated by the liver / D. Closa, L. Sbater, L. Fernandez-Cruz [et al.] // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 229, Issue 2. – P. 230–236.
85. Influence of nuclear factor kappaB activation on inflammatory mediators of alveolar macrophages in rats with acute necrotizing pancreatitis / Y. Sailai, X. Yu, P. Baiheti [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2010. – Vol. 58, Issue 1. – P. 38–42.
86. Nitric oxide is overproduced by peritoneal macrophages in rat taurocholate pancreatitis: the mechanism of inducible nitric oxide synthase expression / A. Satoh, T. Shimosegawa, K. Kimura [et al.] // *Pancreas*. – 1998. – Vol. 17, Issue 4. – P. 402–411.
87. Cytokine gene expression in peripheral blood mononuclear cells reflects a systemic immune response in alcoholic chronic pancreatitis / C. Hanck,

- S. Rossol, A. Hartmann, M. V. Singer // *Int. J. Pancreatol.* – 1999. – Vol. 26, Issue 3. – P. 137–145.
88. Чорномидз А. В. Коррекция гемодинамических нарушений как ключевой этап лечения острого панкреатита / А. В. Чорномидз // *Хирург.* – 2014. – № 3. – С. 68–74.
89. Катеренчук І. П. Ендотеліальна дисфункція та кардіоваскулярний ризик: причини, механізми розвитку, клінічні прояви, лікування та профілактика / І. П. Катеренчук, І. В. Циганенко. – К. : Видавничий дім «Медкнига», 2017. – 256 с.
90. Markers of nitric oxide are associated with sepsis severity: an observational study / M. S. Winkler, S. Kluge, M. Holzmann [et al.] // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21, Issue 1. – P. 189.
91. Шидловский В. А. Особенности диагностики реперфузионного синдрома у больных острым панкреатитом / В. А. Шидловский, А. В. Чорномидз, Н. И. Грынькив // *Хирургия. Восточная Европа.* – 2014. – № 1 (09). – С. 38–45.
92. Чорномидз А. В. Поняття про «дисперфузійний синдром» при гострому панкреатиті / А. В. Чорномидз // Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві : зб. тез наук. робіт учасників Міжнар. наук.-практ. конф., 31 берез. – 01 лют. 2014 р. – Львів, 2014. – С. 70–74.
93. Бабій О. М. Морфо-функціональний стан підшлункової залози в умовах дефіциту оксиду азоту у щурів в експерименті / О. М. Бабій // *Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту.* – 2015. – Т. 19, № 2. – С. 311–314.
94. Гула Н. М. Вплив N-стеароїлетаноламіну на NO-синтазний шлях генерації оксиду азоту в аорті та серці щурів із стрептозотозиніндукованим діабетом / Н. М. Гула, Г. В. Косякова, А. Г. Бердишев // *Укр. біохім. журн.* – 2007. – Т. 79, № 5. – С. 153–158.
95. Кипиани В. А. Возможная роль оксида азота в изменениях иммунной системы и аутоиммунном поражении поджелудочной железы при аллоксановом сахарном диабете / В. А. Кипиани, Д. Г. Делибашвили, М. Ш. Наморадзе // *Аллергология и иммунология.* – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 389–391.
96. Садляк О. В. Оксид азоту: деякі аспекти прояву біохімічних ефектів на органно-системному рівні / О. В. Садляк // *Мед. та клініч. хімія.* – 2015. – Т. 17, № 4 (66). – С. 107–112.
97. L-Arginine prevents metabolic effects of high glucose in diabetic mice / M. B. West, K. V. Ramana, K. Kaiserova [et al.] // *FEBS Lett.* – 2008. – Vol. 582, Issue 17. – P. 2609–2614.

98. Бродяк І. В. Особливості метаболізму L-аргініну в лейкоцитах крові за умов експериментального цукрового діабету / І. В. Бродяк, Н. О. Сибірня // Фізіол. журн. – 2008. – Т. 54, № 1. – С. 63–68.
99. Вплив L-аргініну та інгібіторів NO-синтази на стан антиоксидантної системи при цукровому діабеті 1 типу / Н. О. Сибірня, О. І. Вовк, В. А. Бурда [та ін.] // Лаб. діагностика. – 2004. – № 4. – С. 47–51.
100. Bank N. R. Role of EDRF (nitric oxide) in diabetic renal hyperfiltration / N. R. Bank, H. S. Aynedjian // Kidney Int. – 1993. – Vol. 43. – P. 1306–1312.

Наукове видання

**Корда Михайло Михайлович
Олещук Олександра Михайлівна
Чорномидз Андрій Васильович**

**Роль системи оксиду азоту у функціонуванні
органів шлунково-кишкового тракту**

Монографія

Редагування і коректура	<i>Віта Ситар</i>
Технічний редактор	<i>Світлана Демчишин</i>
Оформлення обкладинки	<i>Павло Кушик</i>
Комп'ютерне верстання	<i>Ярослава Теслюк</i>

Підп. до друку 29.04.2021. Формат 60×84/16.
Папір офсет. № 1. Гарн. «Когіппа». Друк офсет.
Ум. друк. арк. 8,84. Обл.-вид. арк. 7,50.
Тираж 300 пр. Зам. № 81.

Видавець і виготовлювач
Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів
видавничої справи ДК № 7242 від 02.02.2021 р.