



С.М. Ткач, К.С. Пучков, Ю.Г. Кузенко

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Биологические эффекты оксидов азота в желудочно-кишечном тракте

Представлены современные данные относительно биологических эффектов оксидов азота в желудочно-кишечном тракте. Сделан вывод, что двухатомные свободные радикалы NO играют центральную роль в физиологической регуляции ряда функций желудочно-кишечного тракта, а повышение их продукции может рассматриваться как перспективная терапевтическая стратегия при целом ряде заболеваний.

Ключевые слова: биологические эффекты оксидов азота, желудочно-кишечный тракт.

Азот является элементом, необходимым для всего живого на земле. Это обязательная составляющая аминокислот, из которых построены белки, и основа для синтеза нуклеиновых кислот, таких как РНК и ДНК. Большая часть азота на планете представлена в виде газа N_2 , входящего в состав атмосферы, который является химически инертным и не может быть использован животными или растениями в процессе их жизнедеятельности. В процессе, получившем название «круговорот азота», N_2 переходит в разные формы, которые могут быть использованы живыми организмами. На всех этапах круговорота азота ключевую роль играют бактерии, катализирующие формирование его реактивных соединений, включая аммиак (NH_4), нитраты (NO_3^-), нитриты (NO_2^-), оксид азота (NO), N-нитрозамины, диоксид азота (NO_2) и др.

Исторически упомянутые соединения были предметом изучения токсикологами, так как рассматривались как нежелательные вещества с предполагаемым негативным воздействием на здоровье человека, загрязняющие окружающую среду [32]. К примеру, вдыхание газов оксида азота (например, NO_2) может привести к повреждению легких [32], а употребление нитратов и нитритов внутрь — к формированию N-нитрозаминов, которые ассоциируются с развитием новообразований, в частности с раком желудка [47]. Тем не менее в середине 1980-х сразу несколько исследовательских групп открыли эндогенный путь формирования оксида азота [15, 34].

Как выяснилось, человеческий организм производит реактивные соединения азота с определенными целями. Было показано, что они являются центральными сигнальными молекулами, вовлеченными практически во все важные физиологические процессы млекопитающих, включая регуляцию тока крови, периферическую нервную передачу, функционирование ЦНС, моторику кишечника, эрекцию пениса, метаболизм, иммунитет и др. [35]. NO является ключевым веществом среди эндогенных реактивных оксидов азота и специфических ферментов — NO-синтаз (NOS), которые эволюционировали для того, чтобы обеспечить точное и целенаправленное образование этой молекулы практически во всех типах клеток. Разнообразие физиологических процессов, контролируемых NO, поразительно и частично объясняется его радикальной природой, что обеспечивает скорость реакции и формирование производных NO. Эти продукты могут быть вовлечены в патологические процессы, они также могут иметь в некоторых случаях дополнительное физиологическое значение [45]. Другие продукты реакций NO (нитриты и нитраты) изначально рассматривали как малозначимые, но позже это мнение было пересмотрено [31].

Основным местом образования реактивных соединений азота является желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — центральный орган определенных аспектов химической биологии и физиологии этих соединений [28, 30]. NOS содержатся в большом количестве в тканях кишечника. NO образуется также в просвете кишечника и на поверхности слизистой оболочки [30]. Этот про-

цесс зависит главным образом от трех условий, уникальных для ЖКТ: выборочное накопление эндогенных и поступивших с пищей соединений азота, большое количество бактерий-комменсалов, значительный окислительно-восстановительный потенциал кислой среды желудка.

Ниже рассмотрены последние данные относительно образования активных форм азота в ЖКТ и их роли в регуляции физиологических и патофизиологических процессов.

Нитрозамины и рак

Нитрозирование является процессом преобразования органических соединений в нитрозопроизводные, то есть соединения, содержащие R-NO функциональность. Например, нитрозирование вторичных аминов приводит к формированию N-нитрозамина [33]. В 1950-х годах впервые было обнаружено, что диметилнитрозамин приводит к развитию опухолей печени, а последующие исследования на животных моделях показали, что большое количество N-нитрозаминов являются канцерогенами [33]. Это стало поводом для проведения исследований экспозиции и последствий воздействия нитрозаминов на человека. Проблема является чрезвычайно актуальной, поскольку человек подвергается как прямому действию различных нитрозирующих веществ, например, табачного дыма и выхлопных газов, так и косвенному в результате образования нитросоединений в организме из предшественников, поступивших с пищей, или из продуктов реакций эндогенно синтезируемого NO [44].

Механизмы внутрижелудочного формирования нитрозаминов. В конце 1970-х было показано, что употребление нитратов может приводить к развитию опухолей у крыс. После ряда дискуссий о механизме этого влияния была разработана теория канцерогенного действия нитратов. Эта теория объясняла формирование нитрозаминов в желудке как результат реакции нитритов с аминами пищи [25]. Нитриты могут формировать нитрозирующие вещества в результате прямой реакции при наличии желудочного сока или в результате реакции катализа, осуществляемого бактериями. Последний механизм частично объясняет высокий риск рака желудка у пациентов с ахлоргидрией и избыточным бактериальным ростом [41]. Интересно, что главным предшественником эндогенных нитритов является высокоазотистый оксид азота. Этот неорганический анион в большом количестве содержится в нашем повседневном рационе, он также является конечным продуктом окисления эндогенного NO. Нитраты из этих двух источников, поступая в циркуляцию, активно захватываются слюнными

ми железами и выделяются со слюной, после чего комменсальная флора ротовой полости, обладающая мощной нитрат-редуктазой, превращает нитраты в нитриты. В связи с этим концентрация нитратов и нитритов в слюне обычно в 10–1000 раз выше, чем в плазме [29]. Таким образом, безобидные до этого анион-нитраты внезапно оказались главными подозреваемыми, ответственными за развитие рака желудка. Предполагаемая связь между нитратами пищи и раком, а также их доказанная связь с развитием метгемоглобинемии у детей послужили научной основой для разработки строгих ограничений уровня нитратов в еде и питьевой воде [32].

Другой механизм эндогенного образования нитрозаминов включает продукты реакции эндогенного NO, полученного из NOS [50]. NO сам по себе не является нитрозирующим агентом, но легко самоокисляется до N_2O_3 и других нитрозирующих соединений. Дополнительные производные NO, например, продукты реакции между NO и супероксидом (O_2^-), могут вызывать мутагенез за счет дезаминирования и нитрования ДНК. Роль индуцированной NOS (iNOS) в развитии *H. pylori*-ассоциированного канцерогенеза в желудке была доказана в исследованиях на мышах с отсутствием гена iNOS [36]. Для хронических неспецифических заболеваний кишечника роль iNOS менее очевидна. Некоторые исследования установили проканцерогенную роль iNOS при колитах, в то время как в других получены данные о том, что индукция iNOS представляет собой защитный механизм при колит-индуцированных аденокарциномах [51]. В целом роль NO в канцерогенезе чрезвычайно сложна [22]. В то время как образование канцерогенных соединений азота, а также стимуляция кровоснабжения и ангиогенеза в опухоли является проопухолевым действием, NO и некоторые его производные оказывают значительное противоопухолевое действие. Кроме того, генерация NO при помощи iNOS в активных лейкоцитах является важной частью врожденного иммунитета.

Недавно предложенный механизм образования нитрозаминов основан на обнаружении нитрит-зависимого образования NO в желудке. К.Е. McColl и соавт. считают, что образующийся в желудке NO посредством диффузии попадает в слизистую оболочку желудка и затем самоокисляется в клетках с образованием нитрозирующих агентов [7]. Поскольку продукция NO максимальна в области желудочно-пищеводного соединения, этот механизм объясняет высокую частоту рака в этом месте.

Данные о раке у людей. Для того, чтобы подтвердить связь между содержащимися в пище

нитратами и нитритами и раком, было предпринято большое количество эпидемиологических и клинических исследований. Пока не выявлено постоянной и четкой связи между воздействием нитратов и нитритов и риском развития рака или других осложнений. Согласно заключению объединенного экспертного комитета по пищевым добавкам (JECFA) Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН (FAO) и ВОЗ (2003) «в целом эпидемиологические исследования не показывают постоянного риска рака при повышении потребления нитратов» [32]. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов в 2008 г. по результатам анализа эпидемиологических исследований не выявило увеличения риска рака вследствие употребления нитратов с пищей или питьевой водой [20]. Оно также пришло к выводу о том, что данные о возможной связи риска рака с употреблением нитритов неубедительны. Интересно, что основным источником нитратов для человека являются овощи (80 %). В то же время эта группа продуктов ассоциирована со снижением риска рака. Формирование нитрозирующих соединений ингибируется при наличии антиоксидантов, таких как витамин С, что используют как объяснение того, почему овощи, богатые нитратами, не ассоциированы с повышенным риском рака [1].

Путь L-аргинин-синтазы оксида азота

Открытие того, что NO является сигнальной молекулой, привело к изменению парадигмы биологических исследований, поскольку выяснилось, что молекула газа способна оказывать значительный физиологический эффект за счет диффузии и прямого взаимодействия с белками, не связанного с классическим взаимодействием «лиганд-рецептор». NO является одной из наиболее изученных в биомедицинских исследованиях молекул, однако его роль в физиологии и патофизиологии ЖКТ окончательно не раскрыта и может быть как полезной, так и вредной.

Синтез NO. NO синтезируется из одного из гуанидино-азота L-аргинина и молекулы кислорода. В сложном процессе 5-электронного окисления NOS катализирует продукцию NO и L-цитрулина в равных количествах [13]. Этот факт иногда используют для оценки продукции NOS-производного NO, при этом соотношение цитрулин/аргинин отображает активность NOS. Описаны три изоформы NOS: NOS I (нейрональная, nNOS), NOS II (индуцированная, iNOS) и NOS III (эндотелиальная, eNOS) [42]. Хотя оригинальная номенклатура NOS основана на тканях, в которых их открыли, их обнаружи-

вают во многих других типах тканей и клеток. nNOS и eNOS экспрессируются постоянно и их активность регулируется уровнями внутриклеточного кальция. iNOS является кальций-независимой и активируется воспалительными цитокинами, такими как интерлейкин-1 и интерферон, а также бактериальными токсинами. Поскольку молекулярный кислород является ко-субстратом для NOS, концентрация кислорода — это значимый фактор, определяющий ее активность. Все изоформы NOS ингибируются аналогами метилированного L-аргинина. Кроме того, разработаны и апробированы на моделях животных и человеке более селективные ингибиторы разных изоформ NOS [42]. Период полураспада NO в биологических системах очень короткий (миллисекунды) в связи с быстрым окислением и инактивацией за счет взаимодействия с гем-содержащими белками, например, с гемоглобином. Окисление NO приводит к образованию более стабильных оксидов азота, таких как нитриты и нитраты, поэтому эти анионы широко используют как суррогатный маркер продукции NO.

Благодаря непарному электрону NO является полипотентным медиатором, работающим за счет нескольких моделей действия. Многие из этих эффектов обусловлены связыванием с гем-группой растворимой гуанилилциклазы, которая в свою очередь увеличивает внутриклеточное содержание циклического гуанозинфосфата (сGMP), что приводит к большому количеству вторичных эффектов, включая вазодилатацию, передачу нервного сигнала, биогенезис митохондрий, ангиогенез и др. Посттрансляционная модификация под воздействием нитрозирования и нитрования (присоединения NO- и NO₂-групп соответственно) является другим важным путем действия NO. При значительном высвобождении NO (например, после индукции iNOS) наблюдается его прямой токсический эффект на инвазивные микроорганизмы, а также, возможно, на клетки организма. Еще одним путем действия NO является быстрая реакция с радикалами кислорода, такими как супероксид, что приводит к образованию пероксинитритов (ONOO⁻) — мощных окислителей и нитрирующих агентов [11]. Тем не менее роль NO при воспалительных состояниях, сопровождающихся высокой продукцией NO за счет индукции iNOS с повышением образования радикалов кислорода, до конца не ясна.

Распределение и действие NO-синтазы в ЖКТ. Все три изоформы NOS представлены в разных типах клеток ЖКТ (эпителиальные клетки, макрофаги, нейроны, гепатоциты, фибробласты, эпителиальные и гладкомышечные клетки) [42].

Широкое распространение NOS-зависимой передачи сигнала обусловило зависимость от него кровоснабжения, поддержания целостности слизистой оболочки, моторики, секреции, электролитного и водного баланса, а также воспаления. В целом nNOS преимущественно синтезируется в нейронах, eNOS — в сосудистой эндотелии, а iNOS — в макрофагах. Однако nNOS можно также обнаружить в поперечнополосатых и гладкомышечных клетках, нейтрофилах, панкреатических островках и эпителии, eNOS — в гладкомышечных клетках и нейронах, а iNOS — в нейронах, эндотелии и других типах клеток после индукции медиаторами воспаления [42].

Установить точную роль изоформ NOS в ЖКТ сложно в связи с тем, что они локализируются в одинаковых тканях, а также из-за недостатка действительно специфичных и селективных NOS-ингибиторов. Исследователи использовали генетически измененных мышей с нехваткой определенной изоформы NOS и донаторы NO для имитации эндогенного действия NO. Ниже рассмотрена роль NOS-зависимого действия NO в поддержании физиологических функций ЖКТ.

Моторика кишечника. Доказана физиологическая роль NO как неадренергического нехолинергического (NANC) ингибирующего нейротрансмиттера кишечника. Ранние эксперименты показали расслабление илеоцекального соединения вследствие электрической стимуляции NANC-нервов, которая подавлялась NOS-блокаторами и гемоглобином и активировалась L-аргинином. Последующие исследования выявили схожие результаты в других отделах кишечника. Эти типы нервов теперь нередко называют нитрергическими нейронами [48]. Их cGMP-зависимая передача сигнала выявлена в пищеводе, нижнем пищеводном сфинктере, двенадцатиперстной и подвздошной кишке, илеоцекальном соединении и толстом кишечнике. Установлено, что nNOS является изоформой, ответственной за нитрергическую NANC-передачу сигнала. Мыши с дефицитом nNOS характеризуются значительно увеличенным желудком, утолщенным пилорусом, а также полной утратой нервного расслабления гладкой мускулатуры нижнего пищеводного сфинктера и желудка. Другие молекулы, такие как вазоактивный кишечный пептид, АТФ, монооксид углерода, действуют в соединении с NO как NANC-трансммиттеры, но взаимосвязь между этими медиаторами остается неясной [48].

Исследования на животных и человеке выявили ингибирующее воздействие NO на моторику ЖКТ. Ингибирование NOS у человека явно нарушает функцию пищевода с повышением дав-

ления перистальтической волны и снижением частоты релаксаций нижнего пищеводного сфинктера. Более того, отсутствие nNOS-иммунореактивности и активности продемонстрировано у пациентов с ахалазией. NO также способствует аккомодации и опорожнению желудка, а ингибирование NOS у человека приводит к усилению сокращения желудка и сокращению времени опорожнения. Исследования на животных показали ингибирующее действие NO на моторику тонкого кишечника, в то время как влияние NO на моторику толстого кишечника изучено недостаточно [39].

Дисфункция nNOS играет определенную роль в некоторых патологических процессах, протекающих в ЖКТ, включая ахалазию кардии, гипертрофический стеноз привратника, ахалазию внутреннего анального сфинктера, диабетический гастропарез, дисфункцию толстого кишечника, а также болезнь Чагаса и болезнь Гиршпрунга [46]. Это приводит нас к терапевтическим стратегиям, нацеленным на NO-cGMP-патологический путь. Интересно, что еще в 1940-х было опубликовано несколько статей, посвященных использованию нитроглицерина у пациентов с ахалазией. Однако более поздние исследования действия органических нитратов или ингибиторов фосфодиэстеразы у пациентов с нарушениями моторики пищевода продемонстрировали лишь ограниченную эффективность и значимые побочные эффекты. Органические нитраты также рассматривали в качестве методов лечения функциональной диспепсии, диабетической гастропатии и анизма [46, 49].

Кровоснабжение ЖКТ и целостность сосудов. Экспрессия eNOS весьма выражена в эндотелии сосудов ЖКТ. Постоянная продукция NO влияет на регуляцию тонуса сосудов. Использование ингибиторов NOS выявило, что NO играет роль в кровоснабжении слизистой оболочки желудка в состоянии покоя, а также в вазодилатации в ответ на пентагастрин или обратную диффузию H^+ [38]. NO также вовлечен в гиперемический ответ на гастроэзофагеальный рефлюкс и постпрандиальную гиперемию. Недостаток eNOS-производного NO может играть определенную роль в повреждении слизистой оболочки желудка при реперфузионном повреждении [13] и портальной гипертензии. Лечение донаторами NO было эффективным в моделях реперфузионного повреждения, а также оказывало защитное действие в отношении верхних кровотечений, связанных с приемом ацетилсалициловой кислоты и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [21].

Продукция слизи и секреция тонкого кишечника. NO вовлечен в процесс продукции слизи,

которая защищает желудок от местного раздражения разными веществами. Донаторы NO увеличивают толщину геля слизи, в то время как ингибиторы NOS снижают синтез и секрецию слизистой оболочки желудка [4]. Более того, NO вовлечен в щелочной ответ желудка на кислоту, находящуюся в просвете. Оба эти свойства свидетельствуют о важности защитных свойств NOS-зависимого NO в желудке. NO, вероятно, принимает также участие в секреции тонкого кишечника и обмене воды, хотя полученные данные несколько противоречивы. Предполагают, что в физиологических условиях NO играет в кишечнике проабсорбирующую роль, а введение соединений, генерирующих NO, может стимулировать абсорбцию электролитов и воды [16]. При воспалении, сопровождающемся высокой продукцией NO, напротив, может стимулироваться секреция кишечника. Таким образом, высокий уровень NO может частично объяснить диарею, связанную с кишечным воспалением [16].

NO и воспаление кишечника. Как указано выше, бактериальные продукты и провоспалительные цитокины являются классическими индукторами iNOS. Многочисленные исследования выявили индукцию iNOS и усиление продукции NO при различных воспалительных заболеваниях ЖКТ [6]. Прямое тонометрическое определение количества NO в просвете кишки показало значительное его повышение у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Этот метод был предложен как клинический диагностический способ мониторинга воспаления, включая язвенный колит, коллагенозный и лимфоцитарный колиты, болезнь Крона, целиакию, инфекционные гастроэнтериты [14]. Тем не менее роль NO в воспалении кишечника и воспалении в целом не определена. Высокий уровень NO может оказывать прямое токсическое действие на клетки организма за счет индуцирования апоптоза и некроза энтероцитов, а также приводить к нарушению проницаемости кишечной стенки, что способствует транслокации бактерий, снижению моторики кишечника и секреторной диарее. Напротив, при воспалении NO может оказывать защитное действие: повышать кровоснабжение слизистой оболочки, секрецию защитной слизи, ослаблять адгезию лейкоцитов и предупреждать вторичную инфекцию [14]. Эти факты объясняют, почему в экспериментальных исследованиях получены противоречивые результаты. Этому также способствуют использование разных животных моделей и разных временных аспектов. Тем не менее фармакологические компании все еще работают над созданием селективных ингибиторов NOS как препаратов с

противовоспалительными свойствами. Будущие исследования покажут, найдется ли место для терапевтических стратегий, нацеленных на NO, при воспалении кишечника [14].

Патофизиологический путь нитраты — нитриты — оксид азота

Продукция NO в желудке. Ранее существовало убеждение о том, что у млекопитающих единственным источником эндогенного NO является патофизиологический путь L-аргинин-NO. Однако в 1994 г. две независимые исследовательские группы показали, что NO и другие реактивные оксиды азота образуются также неферментным путем в желудке человека за счет присоединения ионов водорода к проглоченным со слюной нитратам [2]. Установлено, что уровень NO в желудке повышается после приема внутрь нитратов в связи с циркуляцией нитратов между кишечником и слюнными железами. NOS-независимый патофизиологический путь оказался принципиально отличным от классического L-аргинин-NO патофизиологического пути. В этой реакции вместо L-аргинина как субстрат используется простой неорганический анион нитрита, а сама реакция требует только одного электрона для восстановления до NO. Восстановление нитритов до NO в желудке — это кислотозависимый процесс, который может быть прерван ингибиторами протонной помпы, повышающими pH желудка [2]. Количество NO в желудке очень велико (10–100 ppm), что на несколько порядков выше уровня, необходимого для вазодилатации. Имеет ли образование NO в полости желудка какое-либо биологическое значение, пока не ясно, но ряд исследований показали, что высокий уровень NO в желудке может играть определенную роль в поддержании целостности слизистой оболочки желудка. Во-первых, NO и связанные с ним оксиды азота за счет значительного противовоспалительного действия могут быть первой линией защиты организма. Интересно, что *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella* и другие энтеропатогены *in vitro* устойчивы к действию только одной кислоты. Но эти же возбудители могут погибнуть при воздействии на них смеси нитритов и кислоты, имитирующих, в частности, происходящее в естественных условиях смешение нитритов слюны и кислоты желудочного сока [2]. Последние исследования показали, что аутентичная смесь желудочного сока человека и богатой нитритами слюны приводит к ингибированию большего количества возбудителей. Исследования *in vitro* показали, что нитриты могут также убивать *H. pylori*, хотя, по-видимому, эта бактерия устойчивее прочих [8]. Антибактериальное действие

нитритов в полости желудка, вероятно, связано с реактивными соединениями азота, образующимися из этого аниона в кислой среде.

NO, образующийся в желудке из нитритов, также может оказывать воздействие на слизистую оболочку. Исследования показали, что обогащенная нитритами слюна увеличивает кровоснабжение слизистой оболочки и синтез слизи NO-зависимым образом. Добавление *in vivo* содержащей нитриты слюны или нитрита натрия к слизистой оболочке желудка крыс приводит к дозозависимому повышению кровоснабжения слизистой оболочки и синтеза слизи, оба процесса являются сGMP-зависимыми. Эти эффекты связаны с усилением гастропротекции. У крыс нитраты пищи, превращаясь в нитриты слюны, приводили к значительному повышению образования в желудке NO и снижению ulcerогенного действия НПВП, принятых *per os* [18]. Значение бактерий ротовой полости для образования и биологических эффектов NO желудка четко продемонстрировано в исследованиях, выявивших полное отсутствие NO в желудке у животных, выращенных в стерильных условиях, или у животных, которым локально воздействовали на ротовую полость антибиотиками. Так, у крыс, которым обработали ротовую полость антисептиком, гастропротективный эффект нитратов пищи исчезал [37].

Количество NO и других реактивных оксидов азота, образованных в ЖКТ, зависит не только от pH, количества нитритов, но и от наличия витамина С, тиоцианата, полифенолов, доступности белков, тиолов, а также давления кислорода. Большой интерес представляют полифенолы, так как они входят в состав нормальной диеты. В частности, В. Gago и соавт. показали, что полифенолы красного вина значительно увеличивают внутрижелудочную продукцию NO у людей как *in vitro*, так и *in vivo* [9]. Еще одним возможным непрямым эффектом продукции NO в желудке является то, что формирование NO отображает отход от нитрозирующих соединений, поскольку сам по себе NO не является нитрозирующим агентом. Таким образом, редуцирующие агенты, такие как витамин С или полифенолы, будут уменьшать формирование нитрозаминов из нитратов.

Генерация в желудке других биоактивных оксидов азота. Желудок человека можно рассматривать как биореактор, в котором NO и ряд других биоактивных оксидов азота образуются из предшественников, поступающих с едой и слюной [40]. Соляная кислота, секретлируемая париетальными клетками в слизистой оболочке желудка, является ключевым катализатором для многих реакций. Центральным моментом явля-

ется протонирование нитритов в просвете желудка и формирование азотистой кислоты (HNO₂). Эта кислота сама по себе является нитрозирующим агентом, но также может спонтанно распадаться с образованием NO и других оксидов азота, как описано выше. Целями нитрозирования являются вторичные амины (N-нитрозирование), тиоловые группы (S-нитрозирование) и феноловые группы (O-нитрозирование). Интересно, что две последние реакции были также продемонстрированы *in vivo*.

Продукты нитрозирования. В. Gago и соавт. недавно показали, что этанол быстро подвергается внутрижелудочному нитрозированию с образованием нитритов [10]. Этиловый нитрит является органическим нитритом, обладающим значительным вазодилатирующим действием, который исследован для лечения легочной гипертензии. Биологическое значение эндогенной продукции этилового нитрита пока не установлено, но как сильный и способный к диффузии донатор NO он может оказывать действие на кровоснабжение слизистой оболочки и синтез слизи [10]. Он также является сильным нитрозирующим соединением, поэтому при его применении могут наблюдаться реакции транснаитрозирования с возможными как физиологическими, так и патофизиологическими эффектами.

S-нитрозотиолы (SNO) синтезируются внутрижелудочно из продуктов реакции нитритов. SH-группы, способные к нитрованию, обнаружены во многих белках, а также в низкомолекулярных соединениях, таких как трипептид глутатион, в большом количестве содержащийся в эпителиальных клетках кишечника. SNO могут служить для передачи биологических эффектов NO, действуя прямо как донаторы NO или за счет транснаитрозирующих реакций с образованием новых SNO. Кроме того, S-нитрозирование радикалов цистеина в некоторых местах может изменять функцию белка за счет механизмов, аналогичных фосфорилированию. Интересной, но не доказанной является возможность транспортировки SNO из ЖКТ. Если допустить, что SNO сохраняется при прохождении через печень, подобный мощный вазодилататор может вносить значительный вклад в недавно выявленную системную биоактивность нитратов и нитритов пищи, включая вазодилатирующий эффект и снижение давления [23].

Продукты нитрования. При самопроизвольном, происходящем в желудке распаде HNO₂, кроме NO, образуется радикал диоксида азота (NO₂). В базальных условиях NO и NO₂ образуются в эквимольных количествах, однако это равновесие может смещаться в зависимости от

окислительно-восстановительных свойств среды. При наличии восстановителей, таких как витамин С, образуется только NO. NO₂ может приводить к нитрованию разных соединений в желудке, как показано в исследовании [40]. Традиционно реакции нитрования рассматривают как вредные, а определение нитротирозина в тканях зачастую используют для выявления нитрозативного стресса — например, длительной индукции iNOS и сопутствующего образования пероксинитрита. Однако недавние исследования показали, что *in vivo* образуются и другие продукты нитрования, обладающие защитным эффектом. Интересным примером нитрования несатурированных жирных кислот являются нитролипиды (NO₂-FA). Эти электрофильные соединения неожиданно обнаружили противовоспалительное действие посредством ковалентных взаимодействий с группами цистеина в каталитических местах различных белков. Примером противовоспалительного действия является значительная индукция пероксисом активирующегося пролиферацией рецептора, центрального медиатора в противовоспалительном ответе [26]. Желудок с его кислой средой является идеальным местом для нитрования и, следовательно, оказывается важным источником эндогенных аминов.

Таким образом, реактивные оксиды азота, многие из которых обладают биоактивностью, формируются из нитритов в кислых условиях. Очевидно, что эти соединения могут влиять на физиологические и патофизиологические локальные процессы, протекающие в слизистой оболочке кишечника. Интересной, однако до конца не изученной является возможность этих соединений всасываться и оказывать на ткани системное действие. Если существование этого механизма подтвердится, то ротовая полость (нитритпродуцирующие бактерии) и желудок (синтез соляной кислоты) окажутся основными в контроле действия оксида азота.

Синтез NO бактериями кишечника. В естественных условиях бактерии синтезируют NO в азотном цикле. Эта реакция катализируется нитрит-редуктазой, а образовавшийся NO немедленно подвергается действию NO-редуктазы. Быстрое удаление NO имеет важное значение для предотвращения накопления токсического уровня NO в непосредственной близости от бактерий. И действительно, если генетически изменить бактерию так, чтобы она не могла синтезировать NO-редуктазу, то это приведет к саморазрушению нитрат/нитрит-продуцирующих бактерий. Недавно было показано восстановление нитрита с образованием NO в кишечнике *in vivo*. Интересно, что применение диетических доба-

вок с живыми лактобактериями и нитратами приводит к увеличению продукции NO в тонком кишечнике в 3–8 раз [43]. Кроме того, уровень NO в слепой кишке коррелирует с концентрацией нитритов в просвете. Зависимость NO кишечника от бактерий четко показана в эксперименте на стерильных животных, у которых NO практически не определяется в кишечнике и не зависит от добавок с нитратами. Интересно, что некоторые бактерии в кишке могут поглощать NO, образуемый другими микробами. Восстановление нитрита до NO под действием пробиотиков, возможно, является результатом их способности снижать pH за счет продукции молочной кислоты [43]. В таких условиях нитриты эффективно восстанавливаются до NO неферментным путем. Кроме того, нельзя исключить ферментный путь с участием бактериальных нитрит-редуктаз.

Позитивное влияние пробиотиков на здоровье человека интенсивно изучается, и хотя окончательные доказательства их эффективности отсутствуют, очевидно, что миллионы людей потребляют живые бактерии ежедневно в виде йогуртов и других продуктов. Возможные биологические последствия формирования NO под действием бактерий в кишечнике и их связь с лечебными эффектами пробиотиков на данном этапе могут быть рассмотрены лишь умозрительно. Воздействие NO и других оксидов азота, синтезируемых бактериями, может включать ингибирование роста патогенных возбудителей, и также воздействие на слизистую оболочку макроорганизма со стимулированием кровотока в слизистой оболочке и продукции слизи, а также модуляцию иммунного ответа. Недавние исследования показали, что NO, синтезированный *Lactobacillus farciminis*, при пероральном применении обладал противовоспалительным действием в экспериментах с моделями колитов, такое же действие наблюдали при внутрикишечном введении NO. Механизм этого защитного действия может включать прямое цитопротективное действие, а вероятной целью являются митохондрии с ингибированием формирования реактивных соединений кислорода [24]. Нитраты и нитриты обладают также другими противовоспалительными эффектами, включая ингибирование миграции лейкоцитов.

Системные эффекты нитритов, синтезируемых в кишечнике. Не все нитриты поглощаются местно в ЖКТ, значительная их часть всасывается интактными. J.O. Lundberg и M. Govoni показали, что потребление нитратов ассоциировалось со значительным повышением циркуляции нитритов [29]. Это представляет большой интерес в контексте того, что в крови и тканях описано

большое количество систем, восстанавливающих нитриты до NO. Рассматривается роль гемоглобина в восстановлении нитритов и гипоксической вазодилатации. По мере снижения количества кислорода в гемоглобине этот белок превращается из эффективного NO-потребителя в NO-продуцирующий восстановитель нитритов. В тканях выявлено большое количество ферментов, которые катализируют одноэлектронное восстановление нитритов до NO, включая ксантиноксидоредуктазу (КОР), ферменты митохондриальной дыхательной цепи, альдегидоксидазу, карбоангидразу и NOS [31]. Кроме того, такие восстановители, как полифенолы или витамин С, могут прямо стимулировать неферментное восстановление нитритов. КОР также может восстанавливать нитраты до нитритов, хотя и с низкой эффективностью. Интересно, что восстановление нитритов до NO значительно ускоряется в условиях гипоксии — ситуации, когда формирование NO при помощи NO-синтазы нарушено. Таким образом, патофизиологический путь нитраты — нитриты — NO может быть рассмотрен как запасная система образования NO на случай малой доступности кислорода.

Хотя точная физиологическая роль эндогенных нитритов в гомеостазе NO васкуляризованных тканей не определена, очевидно, что введение нитратов или нитритов даже в очень небольших дозах оказывает NO-подобный эффект. Действительно, прием нитратов в виде соли или в естественной форме (свекольный сок) доказано приводит к снижению давления, ингибирует агрегацию тромбоцитов, сохраняет эндотелиальную функцию, снижает потребление кислорода в процессе физической активности и улучшает функцию митохондрий [23].

Практически во всех системных эффектах нитратов, указанных выше, бактерии ротовой полости играют центральную роль, так как катализируют первый этап биоактивации нитратов — восстановление до более активного аниона-нитрита. Действительно, исследования показали, что уничтожение при помощи орального антисептика нитрат-восстанавливающих бактерий ротовой полости приводит к повышению количества нитритов в плазме крови и значительному снижению или даже исчезновению NO-подобных эффектов нитратов [12, 37].

Аспекты питания

Овощи являются основным источником неорганических нитратов в нашем питании. Высокое потребление овощей связано с более низкой частотой сердечно-сосудистых заболеваний, диабета второго типа и рака [5]. Несмотря на значи-

тельные усилия, направленные на поиск активного компонента (ов), обеспечивающего этот эффект здорового питания, он до сих пор не обнаружен, так как исследования, направленные на один какой-либо компонент, не принесли результатов. Зеленолистные овощи особенно богаты нитратами, а эпидемиологические исследования показали эффективность этих овощей в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и диабета [19]. Более того, снижение давления у людей при применении нитрата натрия сопоставимо с таковым при применении диеты, богатой фруктами и овощами. Интересно, что эффекты неорганических нитратов, используемых в исследованиях на людях с целью снижения давления или потребления кислорода при физической нагрузке, могут быть легко достигнуты при помощи диеты. Кроме того, эти эффекты могут быть достигнуты при использовании натуральных источников (например, свекольного сока) [19]. Интересно, что диеты, влияющие на основные болезни (средиземноморская диета, DASH-диета или традиционная японская диета) достигают этих эффектов за счет определенных продуктов питания.

В исследованиях на животных и людях установлены защитные свойства нитратов и нитритов при некоторых сердечно-сосудистых, метаболических и воспалительных заболеваниях [27]. В отношении ЖКТ выявлено меньше данных. Диета, богатая овощами, является естественным путем насыщения нитрат-нитрит-NO патофизиологического пути, а циркулирующие нитраты и нитриты могут рассматриваться как источник потенциальной NO-биоактивности.

Нитраты — единственный природный компонент овощей с предполагаемым негативным воздействием — сегодня рассматривают как возможный медиатор кардиопротекции, обеспечиваемой этой группой продуктов питания.

Терапевтические возможности

Гастропротективное действие неорганического нитрата может быть оценено в клинических исследованиях, например, предупреждения повреждения ЖКТ у пациентов, длительно принимающих НПВП. В этом могут играть определенную роль различные защитные NO-подобные эффекты нитратов, включая повышение кровоснабжения слизистой оболочки и секреции слизи, цитопротективный эффект, а также противовоспалительный и антиоксидантный эффекты [18, 40]. Недавно описано противовоспалительное действие реактивных оксидов азота [17], которое можно использовать терапевтически, например, для лечения и профилактики неспецифических воспалительных заболеваний кишечника.

В нижних отделах ЖКТ локальное образование NO может быть повышено за счет комбинирования нитритов и пробиотических бактерий [43]. Образование молочной кислоты этими микроорганизмами приводит к созданию кислого микроокружения, что облегчает образование NO из нитритов, которые в свою очередь образовались из нитрата. Остается не выясненным, имеет ли подобное образование NO какое-либо биологическое значение и насколько оно может быть связано с медицинскими эффектами пробиотиков. Возможные позитивные эффекты образовавшегося в кишечнике NO — стимуляция кровоснабжения слизистой оболочки и образования слизи. Кроме того, таким образом пробиотические бактерии могут вытеснять другие бактерии, в том числе патогенные.

Классический патофизиологический путь L-аргинин—NOS—NO играет важную роль в модуляции моторики ЖКТ. Нарушение функции этого пути выявляют при ряде заболеваний кишечника, связанных с нарушением моторики, при этом препараты-донаторы NO ослабляют симптомы заболевания. Будущие исследования покажут, могут ли лекарства или пища, богатая нитратами или нитритами в виде пролекарств для образования NO и других реактивных соединений азота, оказывать благотворное влияние в таких ситуациях.

В рамках дискуссии, связанной с нитратами, необходимо рассмотреть широко распространенную привычку противомикробного полоскания ротовой полости. Поскольку бактерии ротовой полости являются центральным звеном в нитраты—нитриты—NO-патофизиологическом пути, подавление их активности может приводить к негативным последствиям. Нитраты, содержащиеся в слюне в ротовой полости постоянно восстанавливаются до нитритов, предоставляя телу весь потенциал биоактивности NO. Основываясь на существующих данных, длительное применение противомикробных полосканий может привести к эффектам, противоположным тем, что описаны для нитратов пищи [12]. Таким образом, влияние противомикробных полосканий ротовой полости на артериальное давление и другие биологические эффекты нитратов пищи требует изучения. Кроме того, протективные эффекты диеты, богатой овощами, в отношении кардиоваскулярных и метаболических заболеваний хотя бы частично связаны с содержащимися в овощах нитратами, поэтому вследствие антимикробных полосканий они могут быть частично утрачены.

У тяжелых пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии, патофизиологичес-

кий путь нитраты—нитриты—NO подвергается влиянию нескольких факторов. Рацион реанимационных больных беден нитратами и нитритами. Кроме того, вследствие седации и интубации у этих пациентов снижено образование и проглатывание слюны. Многие больные получают лечение с большим количеством антибиотиков, что может влиять на нитрат-восстанавливающую флору. Все это приводит к практически полному исчезновению NO из полости желудка таких пациентов [3]. Необходимы дополнительные клинические исследования относительно использования в отделениях интенсивной терапии добавок с нитритами с целью восстановления содержания NO в полости желудка, что может препятствовать развитию аспирационной пневмонии вследствие регургитации и микроаспирации анаэробной флоры желудка в дыхательные пути.

Лечение, основанное на патофизиологическом пути нитраты—нитриты—NO отличается по ряду аспектов от применения донаторов NO, например, нитроглицерина. Известно, что нитриты восстанавливаются до NO и других оксидов азота при гипоксии и низком pH, что позволяет рассчитывать на их нацеленное воздействие в участках гипоксии/ишемии и в кислой среде желудка. Это может способствовать уменьшению количества побочных эффектов по сравнению с ингибиторами NOS или органическими нитратами.

Заключение

Крошечные двухатомные свободные радикалы NO играют центральную роль в физиологической регуляции ряда функций ЖКТ. У человека и других млекопитающих для синтеза этого сильного биологического мессенджера используются окислительные и восстановительные пути. NO-синтазы в слизистой оболочке кишечника образуют NO за счет окисления L-аргинина, вследствие чего регулируется ток крови, синтез слизи, ионный транспорт, моторика кишечника, иммунитет и т. д. Бактерии, расположенные на слизистой оболочке ЖКТ, принимают участие в образовании NO за счет альтернативного пути, включающего восстановление эндогенных и поступивших с пищей нитратов и нитритов с образованием NO и других продуктов. Открытие альтернативных патофизиологических путей синтеза NO позволило по-новому пересмотреть роль оксидов азота для здоровья человека. Возможно, селективное и активное накопление нитратов и нитритов в слюне — это не просто ошибка природы, приводящая к формированию потенциально канцерогенных соедине-

ний. В свете последних данных мы можем рассматривать взаимоотношение организма и микрофлоры, восстанавливающей нитраты, как истинный симбиоз. За счет активного выделения нитратов организм снабжает ими бактерии. Это позволяет бактериям функционировать и развиваться в отсутствие кислорода. Нитриты, образующиеся как побочные продукты анаэробного дыхания, используются для синтеза NO и других биоактивных оксидов азота.

Формирование биоактивных оксидов азота в ЖКТ и организме в целом может быть усилено за счет простых диетических изменений. Необходимо провести исследования применимости этой стратегии для лечения и профилактики различных болезней. Не исключено, что страх перед нитратами и нитритами, как перед угрозой для здоровья, может смениться энтузиазмом и внедрением новых терапевтических подходов и диетических рекомендаций.

Список литературы

- Alexander J., Benford D., Cockburn A. et al. Nitrate in vegetables. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain // EFSA J.— 2008.— 68.— P. 1—79.
- Benjamin N., O'Driscoll F., Dougall H. et al. Stomach NO synthesis // Nature.— 1994.— 368.— P. 502.
- Bjorne H., Govoni M., Tornberg D.C. et al. Intra-gastric nitric oxide is abolished in intubated patients and restored by nitrite // Crit. Care Med.— 2005.— 33.— P. 1722—1727.
- Brown J.F., Keates A.C., Hanson P.J. et al. Nitric oxide generators and cGMP stimulate mucus secretion by rat gastric mucosal cells // Am. J. Physiol.— 1993.— 265.— P. G418—422.
- Carter P., Gray L.J., Troughton J. et al. Fruit and vegetable intake and incidence of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis // BMJ.— 2010.— 341.— P. 4229.
- Chokshi N.K., Guner Y.S., Hunter C.J. et al. The role of nitric oxide in intestinal epithelial injury and restitution in neonatal necrotizing enterocolitis // Semin. Perinatol.— 2008.— 32.— P. 92—99.
- Clemons N.J., McColl K.E., Fitzgerald R.C. Nitric oxide and acid induce double-strand DNA breaks in Barrett's esophagus carcinogenesis via distinct mechanisms // Gastroenterology.— 2007.— 133.— P. 1198—1209.
- Dykhuizen R.S., Fraser A., McKenzie H. et al. Helicobacter pylori is killed by nitrite under acidic conditions // Gut.— 1998.— 42.— P. 334—337.
- Gago B., Lundberg J.O., Barbosa R.M. et al. Red wine-dependent reduction of nitrite to nitric oxide in the stomach // Free Radic. Biol. Med.— 2007.— 43.— P. 1233—1242.
- Gago B., Nystrom T., Cavaleiro C. et al. The potent vasodilator ethyl nitrite is formed upon reaction of nitrite and ethanol under gastric conditions // Free Radic. Biol. Med.— 2008.— 45.— P. 404—412.
- Garthwaite J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission // Eur. J. Neurosci.— 2008.— 27.— P. 2783—2802.
- Govoni M., Jansson E.A., Weitzberg E. et al. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash // Nitric Oxide.— 2008.— 19.— P. 333—337.
- Griffith O.W., Stuehr D.J. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism // Ann. Rev. Physiol.— 1995.— 57.— P. 707—736.
- Grisham M.B., Pavlick K.P., Laroux F.S. et al. Nitric oxide and chronic gut inflammation: controversies in inflammatory bowel disease // J. Invest. Med.— 2002.— 50.— P. 272—283.
- Ignarro L.J. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview // J. Physiol. Pharmacol.— 2002.— 53.— P. 503—514.
- Izzo A.A., Mascolo N., Capasso F. Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport // Dig. Dis. Sci.— 1998.— 43.— P. 1605—1620.
- Jadert C., Petersson J., Massena S. et al. Decreased leukocyte recruitment by inorganic nitrate and nitrite in microvascular inflammation and NSAID-induced intestinal injury // Free Radic. Biol. Med. Published Online First: 30 November 2011. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.018>.
- Jansson E.A., Petersson J., Reinders C. et al. Protection from nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers by dietary nitrate // Free Radic. Biol. Med.— 2007.— 42.— P. 510—518.
- Kapil V., Webb A.J., Ahluwalia A. Inorganic nitrate and the cardiovascular system // Heart.— 2010.— 96.— P. 1703—1709.
- Key T.J., Allen N.E., Spencer E.A. et al. The effect of diet on risk of cancer // Lancet.— 2002.— 360.— P. 861—868.
- Lanas A., Bajador E., Serrano P. et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding // N. Engl. J. Med.— 2000.— 343.— P. 834—839.
- Lancaster J.R. Jr., Xie K. Tumors face NO problems? // Cancer Res.— 2006.— 66.— P. 6459—6462.
- Larsen F.J., Ekblom B., Sahlin K. et al. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers // N. Engl. J. Med.— 2006.— 355.— P. 2792—2793.
- Larsen F.J., Schiffer T.A., Borniquel S. et al. Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans // Cell. Metab.— 2011.— 13.— P. 149—159.
- Leach S.A., Thompson M., Hill M. Bacterially catalysed N-nitrosation reactions and their relative importance in the human stomach // Carcinogenesis.— 1987.— 8.— P. 1907—1912.
- Li Y., Zhang J., Schopfer F.J. et al. Molecular recognition of nitrated fatty acids by PPAR gamma // Nat. Struct. Mol. Biol.— 2008.— 15.— P. 865—867.
- Lundberg J.O., Carlstrom M., Larsen F.J. et al. Roles of dietary inorganic nitrate in cardiovascular health and disease // Cardiovasc Res.— 2011.— 89.— P. 525—532.
- Lundberg J.O., Gladwin M.T., Ahluwalia A. et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics // Nat. Chem. Biol.— 2009.— 5.— P. 865—869.
- Lundberg J.O., Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide // Free Radic. Biol. Med.— 2004.— 37.— P. 395—400.
- Lundberg J.O., Weitzberg E., Cole J.A. et al. Nitrate, bacteria and human health // Nat. Rev. Microbiol.— 2004.— 2.— P. 593—602.
- Lundberg J.O., Weitzberg E., Gladwin M.T. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics // Nat. Rev. Drug Discov.— 2008.— 7.— P. 156—167.
- Mensinga T.T., Speijers G.J., Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds // Toxicol. Rev.— 2003.— 22.— P. 41—51.
- Mirvish S.S. N-nitroso compounds: their chemical and in vivo formation and possible importance as environmental carcinogens // J. Toxicol. Environ. Health.— 1977.— 2.— P. 1267—1277.
- Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway // N. Engl. J. Med.— 1993.— 329.— P. 2002—2012.
- Moncada S., Palmer R.M., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // Pharmacol. Rev.— 1991.— 43.— P. 109—141.
- Nam K.T., Oh S.Y., Ahn B. et al. Decreased Helicobacter pylori associated gastric carcinogenesis in mice lacking inducible nitric oxide synthase // Gut.— 2004.— 53.— P. 1250—1255.

37. Petersson J., Carlstrom M., Schreiber O. et al. Gastroprotective and blood pressure lowering effects of dietary nitrate are abolished by an antiseptic mouthwash // *Free Radic. Biol. Med.*— 2009.— 46.— P. 1068–1075.
38. Pique J.M., Esplugues J.V., Whittle B.J. Endogenous nitric oxide as a mediator of gastric mucosal vasodilatation during acid secretion // *Gastroenterology*.— 1992.— 102.— P. 168–174.
39. Rivera L.R., Poole D.P., Thacker M. et al. The involvement of nitric oxide synthase neurons in enteric neuropathies // *Neurogastroenterol. Motil.*— 2011.— 23.— P. 980–988.
40. Rocha B.S., Gago B., Pereira C. et al. Dietary nitrite in nitric oxide biology: a redox interplay with implications for pathophysiology and therapeutics // *Curr. Drug Targets*.— 2011.— 12.— P. 1351–1363.
41. Ruddell W.S., Bone E.S., Hill M.J. et al. Gastric-juice nitrite. A risk factor for cancer in the hypochlorhydric stomach? // *Lancet*.— 1976.— 2.— P. 1037–1039.
42. Shah V., Lyford G., Gores G. et al. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterology*.— 2004.— 126.— P. 903–913.
43. Sobko T., Huang L., Midtvedt T. et al. Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract // *Free Radic. Biol. Med.*— 2006.— 41.— P. 985–991.
44. Spiegelhalter B., Eisenbrand G., Preussman R. Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva: possible relevance to in vivo formation of N-nitroso compounds // *Food Cosmet. Toxicol.*— 1976.— 14.— P. 545–548.
45. Stamler J.S., Lamas S., Fang F.C. Nitrosylation, the prototypic redox-based signaling mechanism // *Cell*.— 2001.— 106.— P. 675–683.
46. Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract // *J. Gastroenterol.*— 2003.— 38.— P. 421–430.
47. Tannenbaum S.R., Correa P. Nitrate and gastric cancer risks // *Nature*.— 1985.— 317.— P. 675–676.
48. Toda N., Herman A.G. Gastrointestinal function regulation by nitrenergic efferent nerves // *Pharmacol. Rev.*— 2005.— 57.— P. 315–338.
49. Whittle B.J. Nitric oxide-modulating agents for gastrointestinal disorders // *Exp. Opin. Investig. Drugs*.— 2005.— 14.— P. 1347–1358.
50. Yang G.Y., Taboada S., Liao J. Induced nitric oxide synthase as a major player in the oncogenic transformation of inflamed tissue // *Methods Mol. Biol.*— 2009.— 512.— P. 119–156.
51. Zhang R., Ma A., Urbanski S.J. et al. Induction of inducible nitric oxide synthase: a protective mechanism in colitis-induced adenocarcinoma // *Carcinogenesis*.— 2007.— 28.— P. 1122–1130.

С.М. Ткач, К.С. Пучков, Ю.Г. Кузенко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Біологічні ефекти оксидів азоту у шлунково-кишковому тракті

Наведено сучасні дані щодо біологічних ефектів оксидів азоту в шлунково-кишковому тракті. Зроблено висновок, що двоатомні вільні радикали NO відіграють центральну роль у фізіологічній регуляції багатьох функцій шлунково-кишкового тракту, а підвищення їх продукції можна розглядати як перспективну стратегію лікування низки захворювань.

Ключові слова: біологічні ефекти оксидів азоту, шлунково-кишковий тракт.

S.M. Tkach, K.S. Puchkov, Yu.G. Kuzenko

O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Biological effects of nitrogen oxides in gastrointestinal tract

The review presents the recent data regarding the biological effects of nitric oxides in gastrointestinal tract. It has been concluded that the diatomic free NO radicals play the pivotal role in the physiological regulation of many gastrointestinal functions, and increase of their production can be considered as a perspective strategy for the treatment of a numbers of diseases.

Key words: biological effects of nitric oxides, gastrointestinal tract.

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 24 липня 2013 р.