

14. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность / М.М.Шехтман // Гинекология. – 2004. – № 2. – С. 94-101.
15. Alien L.H. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues / L.H.Alien // Nutr. Rev. – 2005. – P. 91-101.
16. Maeyer E.M. Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care / E.M.Maeyer, P.M.Dallman // WHO, Geneva. – 2003. – P. 54-79.

### СОЦИАЛЬНО-МЕДИЦИНСКИЕ И КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕСТАЦИОННЫХ АНЕМИЙ КАК ФАКТОРА РИСКА ПОПУЛЯЦИОННОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*С.И.Понцак*

**Резюме.** Проанализировано данные семантической характеристики и оценки состояния репродуктивного здоровья населения и женского в частности. Обращено внимание на весомые факторы риска, а именно – несбалансированное питание, нарушение обмена микроэлементов железа и формирования гестационных анемий. Определено пути научного обоснования социально-медицинских профилактических технологий.

**Ключевые слова:** репродуктивное здоровье, факторы риска, несбалансированное питание, железодефицитное состояние, анемия, социально-медицинская профилактика.

### SOCIO-MEDICAL AND CLINICO-STATISTICAL ASPECTS OF GESTATIONAL ANEMIAS AS A RISK FACTOR OF REPRODUCTIVE HEALTH OF POPULATION (BIBLIOGRAPHICAL REVIEW)

*S.I.Pontsak*

**Abstract.** The data, concerning a semantic characteristic and an assessment of the condition of the population reproductive health, have been analysed. Attention is paid to important risk factors, namely, nonbalanced diet, iron microelements metabolism disturbance and gestational anemia formation. Ways of a scientific substantiation of socio-medical and preventive technologies have been determined.

**Key words:** reproductive health, risk factors, nonbalanced diet, iron deficiency anemia, socio-medical prophylaxis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.А.Андрієць

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №1. – P.128-132

Надійшла до редакції 5.02.2009 року

УДК 612.32/33.015.33

*Т.В.Сорокман, Д.Р.Андрійчук, С.В.Сокольник, О.В.Макарова*

### РОЛЬ МОНООКСИДУ НИТРОГЕНУ В РОЗВИТКУ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Кафедра педіатрії та медичної генетики (зав. – проф. Т.В.Сорокман)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У статті наведений огляд літератури щодо ролі монооксиду нітрогену в патогенезі гастроудоденальної патології.

**Ключові слова:** монооксид нітрогену, гастроудоденальна патологія.

Ще донедавна монооксид нітрогену (NO) відомий, головним чином, як токсичний газ в атмосфері великих міст і розглядався переважно, якщо не виключно, з точки зору проблем екології [2]. Останнім часом з'являється все більше робіт, присвячених ролі даної молекули в організмі людини [1, 5, 7]. Проте більшість досліджень, що проводяться в усьому світі, виконуються на тваринах і значно менше – і тільки в останні роки – у клініці, причому в педіатрії таких робіт надзвичайно мало.

Сьогодні NO розглядається як перший представник нового класу сигнальних молекул, які викону-

ють міжклітинну комунікацію і регуляцію багатьох функцій у різних тканинах та системах організму [8].

Ендогенний NO утворюється із амінокислоти L-аргініну, що надходить у клітину за допомогою специфічного транспортувального чинника, під впливом ферменту, що каталізує синтез монооксиду нітрогену – NO-синтетази (NOS) [3]. NO, що утворився, стимулює розчинну гуанілатциклазу, а це веде до утворення циклічного гуанозин-монофосфату, який викликає активацію протеїнкінази та подальші внутрішньоклітинні реакції і відповідні ефекти в клітинах-мішенях [11].

У зв'язку з тим, що актуальною проблемою дитячої гастроентерології є пошук інформативних і в той же час неінвазивних тестів для діагностики захворювань органів травлення, отримані дані про можливість використання NO як маркера для визначення характеру патології органів травлення привертають велику увагу.

Дослідженнями [8, 12] показано, що джерелом NO в травному тракті слугують епітелій, судинний ендотелій, гладенькі м'язи, базофіли, резистентні та інфільтративні лейкоцити (нейтрофіли та макрофаги), ентеральні нейрони.

Запропонована наступна схема участі NO у регуляції моторики шлунково-кишкового тракту [9]. Стимуляція нейронів супроводжується збільшенням активності NO-синтази та виділенням NO. Проникнувши в м'язовий шар, він активує там фермент гуанілатциклазу. Це призводить до збільшення циклічного гуанілатмонофосфату та розслаблення м'язів. Крім того, нормальним регулятором перистальтики травного тракту є бактеріальна флора кишечника. Компоненти мембран клітин бактерій – ліпополісахариди – володіють здатністю активувати NOS безпосередньо в м'язовій клітині [13].

Питання про роль NO в механізмах релаксації шлунка викликає особливу цікавість за важливості та давності цієї невирішеної проблеми. Термін «рецептивна релаксація», уведений на початку минулого століття, означає розслаблення шлунка в момент проходження їжі по стравоходу; термін «адаптивна релаксація» або «акомодація», передбачає розслаблення шлунка в момент потрапляння в нього їжі. Відомо, що обидві ці реакції є рефлекторними та опосередковуються блукаючим нервом, проте не відносяться ні до холінергічних, ні до адренергічних. Саме завдяки цим дослідженням термін «нехолінергічна неадренергічна іннервація» запроваджений у літературі [11]. За 80 років досліджень цієї проблеми запропоновано багато гіпотез, які частково пояснювали механізми цих феноменів, поки не настала ера NO.

Релаксація шлунка на пентагастрин відбувається без участі NO, а дуоденогастральний механізм релаксації з продукцією NO. Це доводить, по-перше, релаксуючу дію NO на гладенькі м'язи шлунка, по-друге, наявність деякої базальної секреції NO, що має безперервну пригнічувальну дію на тонус шлунка [15]. Розслаблення шлунка у відповідь на стимуляцію регіонарних нервів, включаючи симпатичні та парасимпатичні, запобігається інгібіторами NOS, що доводить переконливо гіпотезу, що NO – це медіатор нейрогенного неадренергічного нехолінергічного розслаблення шлунка [16].

Участь NO в розвитку захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки (ДПК) підтверджується низкою експериментальних і клінічних досліджень [7, 17, 18]. У 1994 р. створена лінія мишей, в яких заблокований ген, що кодує NOS. Це супроводжувалося відсутністю NOS у нервовому м'язово-кишковому сплетенні і збільшенням у

розмірах шлунка. При гістологічному дослідженні шлунка таких тварин виявлені виражені контрактурні зміни і гіпертрофія пілоричного відділу, характерні для пілоростенозу в клінічній практиці. Показано, що нормальне розслаблення м'язів, індуковане стимуляцією нейронів м'язово-кишкового сплетення, може бути блоковано інгібіторами NOS. Навпаки, пряме введення NO в тонку кишку імітує дію нервової стимуляції [18].

Alican I. et al. [10] досліджували концентрацію NO у слизовій оболонці шлунка (СОШ) хворих на пептичну виразку, асоційовану з гелікобактерною інфекцією (НР). Пацієнти в активній стадії виразкового процесу мали найбільшу концентрацію цього чинника, що дає можливість припускати його участь у ранній стадії репарації СОШ.

Здатність NO контролювати мікроциркуляцію в шлунку відносить його до числа чинників захисту СОШ. Нестача NO погіршує кровопостачання органа, що побічно позначається на секреторній функції шлунка і здатності СОШ протистояти впливу чинників агресії. Підтверджена роль NO у захисті СОШ від впливу алкоголю в експериментальних щурів [11]. Якщо ураження слизової шлунка в контрольній групі тварин прийняти за одиницю, то після попереднього призначення донаторів NO площа її ураження зменшувалася в 3,8 раза, а після блокади синтезу NO вона збільшувалася у 2 рази [14].

У деякому протиріччі з цими даними Zebato A. і співавт. [19] спостерігали обтяжене етанолове ураження СОШ щурів при попередньому застосуванні великих доз субстрату NO (L-аргінін, 500 м/кг), яке автори назвали «парадоксальним ефектом». Вони вважали, що це обтяження частково залежить від NO (оскільки воно не зменшувалося застосуванням донатора NO), а частково не залежить (оскільки воно не ліквідувалося повністю даним препаратом). Хоча самі дослідники ставлять під сумнів роль змін шлункового кровопостачання у феномені, що спостерігався, все ж потрібно мати на увазі, що етанол викликає вазодилатацію в СОШ шляхом активації NO, і застосування субстрату NO може не тільки збільшувати кровопостачання шлунка (є межа вазодилатації), проте, навпаки, зменшувати за рахунок системної гіпотензії. Крім того, відома пригнічувальна дія NO на циклооксигеназу. Тому ліквідація простагландинової ланки гастропротекції при призначенні NO може бути ще одним поясненням цих даних.

Однак, незважаючи на здатність NO пригнічувати циклооксигеназу, є переконливі докази взаємодії простагландинів та NO в підтриманні цілісності СОШ, за даними [11].

Вивчено роль ендогенних простагландинів і NO у гастродуоденальному ультрогенезі щурів при гіпотермічному стресі. Отримані результати дають підстави вважати, що виразкоутворення і функціональні реакції на гіпотермічний стрес модифікуються як NO, так і простагландинами [5].

Антимікробні властивості NO, що продукується СОШ та ДПК при запаленні, яке викликане

HP, можливо, могло б відігравати позитивну роль щодо гальмування прогресування гелікобактеріозу. Дійсно, частина авторів виявили підвищену експресію i-NOS у СОШ при інфікуванні HP [10, 11], проте мікроорганізм за допомогою супероксиду, аргінази та інгібіторів iNOS блокує синтез NO, тим самим «ухиляється» від імунної відповіді та «захищається» від запальної реакції. У свою чергу, HP резистентний до антимікробної дії NO за наявності оксидази в мембрані бактерії [14].

Зазначають, що NO, утворений синтетичними NO генераторами, призводить до швидкого, дозозалежного морфологічного перетворення HP. Зі спіральної форми, яка реплікується, мікроорганізм трансформується в таку, що не реплікується, але життєздатну кокоподібну форму [4, 10]. Відомо, що тільки спіральні, а не кокоподібні мікроорганізми здатні індукувати секрецію епітеліальними клітинами інтерлейкіну-8 – головного учасника процесів хемотаксису в СОШ. Ця конверсія здатна зменшувати активність запального процесу. Наведені дані дають можливість припускати, що збільшення активності NOS, яке спостерігається при гастриті, призводить до морфологічної зміни в потенційно неактивну, але життєздатну форму HP.

У судинному руслі шлунка, як і будь-якого іншого органа, наявний певний рівень безперервної секреції NO, який чинить тонічну вазодилатувальну дію. Досліди з холецистокініном та прямою електричною стимуляцією показали, що NO опосередковує вагусну дилатацію судин шлунка. При внутрішньошлунковому уведенні соляної кислоти (що посилює дифузію іонів водню через СОШ) синтез NO збільшує кровопостачання слизової оболонки. Цей механізм, вважають, захищає СО при посиленні зворотної дифузії іонів водню у випадку порушення, наприклад, слизового бар'єру [15].

Таким чином, NO є потужним вазодилатувальним агентом, який здатний забезпечити значне посилення кровопостачання слизової оболонки. Важлива роль цієї системи полягає в тому, що саме через NO, як вторинного посередника, забезпечуються вазодилатувальні ефекти блукаючого нерва та багатьох вазоактивних речовин [6].

Доведено, що саме NO опосередковує гастропротекторні ефекти гастрину, морфіну та нестероїдних протизапальних препаратів [17].

Важлива роль належить ендогенному NO в гастропротекції при різних типах пошкодження СО, і основним механізмом при цьому є, напевно, висока здатність NO підсилити кровопостачання уражених тканин. Можливість застосування донорів NO з метою гастропротекції потребує експериментальної перевірки. Теоретично це може виявитися корисним при недостатньому кровопостачанні СОШ або гіпофункції системи NOS, оскільки відомо, що NO значною мірою забезпечує адекватне нутритивне кровопостачання тканин, розслабляє артеріоли, протидіє симпатичним адренергічним вазоконстриктивним

впливам та потенціює вазодилатувальну дію інших вазоактивних речовин.

Проте потрібно мати на увазі, що NO може бути агресивним чинником (при ураженні СОШ), підсилювати, наприклад, цитотоксичність пероксиду водню. Згідно з даними [11] надмірна експресія конститутивної NOS в ендотелії судин СОШ та надлишкова продукція NO, що виникла при експериментальній портальній гіпертензії, як це показано на щурах, розглядаються як важливі чинники ослаблення її резистентності до пошкодження.

Морфологічні і мікроциркуляторні зміни в СОШ та ДПК при виразковій хворобі, порушення метаболізму NO, необхідність ерадикації HP – складові, що спричиняють гастродуоденальну патологію. Однак при виразковій хворобі в дітей значення розглянутих ланок патогенезу вивчено недостатньо та не визначений уніфікований рівень NO [6]. У зв'язку з цим дослідження в цій галузі є сучасними й актуальними, особливо в педіатричній практиці.

### Література

1. Брюне Б. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути / Б.Брюне, К.Сандау, А.фон Кнетен // Биохимия. – 2006. – Т. 63, № 7. – С. 966-975.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы / А.Ф.Ванин // Биохимия. – 2006. – Т. 63, № 7. – С. 867-869.
3. Горрен А.К.Ф. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота (обзор) / А.К.Ф.Горрен, Б.Майер // Биохимия. – 2006. – Т. 63, № 7. – С. 870-880.
4. Лазебник Л.Б. Роль оксида азота (NO) в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л.Б.Лазебник, В.Н.Дроздов, Е.Н.Барышников // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2005. – № 2. – С. 4-11.
5. Мальшев И.Ю. Стресс, адаптация и оксид азота (обзор) / И.Ю.Мальшев, Е.Б.Манухина // Биохимия. – 2006. – Т. 63, № 7. – С. 992-1006.
6. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе детских болезней / Х.М.Марков // Рос. вест. перинатол. и педиатрии. – 2000. – № 4. – С. 43-46.
7. Недоспасов А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях (обзор) / А.А.Недоспасов // Вопр. физиол. – 2007. – № 2. – С. 881-904.
8. Опарин А.А. Влияние оксида азота и гормонов стресса на состояние защитного слоя слизистого барьера у больных язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А.А.Опарин // Врач. практика. – 2004. – № 3. – С. 5-6.
9. Раевский К.С. Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии нервной системы / К.С.Раевский // Бюл. эксперим. биол. – 1997. – Т. 123, № 5. – С. 484-490.
10. Alican I. A critical role for nitric oxide in intestinal barrier function and disfunction / I.Alican, P.Cubes // Am. J. Physiol. – 2006. – Vol. 91. – P. G225-237.

11. Dyknuazen R.S. Antimicrobial effect of nitric oxide on gut pathogens / R.S.Dyknuazen // Antimicrob. Agents. Chemother. – 2007. – Vol. 40. – P. 1522-1527.
12. Cross R.K. Nitric oxide in inflammatory bowel disease / R.K.Cross, K.T.Wilson // Biochim. Biophys. Acta. – 2008. – Vol. 1411. – P. 334-350.
13. Kubes P. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion / P.Kubes, M.Suzuki // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 88. – P. 234-238.
14. Kubes P. Inducible nitric oxide synthase / P.Kubes // Gut. – 2004. – Vol. 51. – P. 1234-1241.
15. Kuiken S.D. Role of nitric oxide in gastric motor / S.D.Kuiken, M.Vergeer // Gut. – 2004. – Vol. 51. – P. 1242-1247.
16. Saur D. Distinct expression of splice variants of neuronal nitric oxide synthase in the human gastrointestinal tract / D.Saur, H.D.Alesher // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 23. – P. 567-572.
17. Shan V. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease / V.Shan, G.Gores // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 45. – P. 787-781.
18. Tomita R. Nitric oxide in the colon in patients with slow-transit constipation / R.Tomita, T.Ikeda // Dis. Colon. rectum. – 2006. – Vol. 45. – P. 593-600.

### РОЛЬ МОНООКСИДА НИТРОГЕНА В РАЗВИТИИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Т.В.Сорокман, Д.Р.Андрійчук, С.В.Сокольник, Е.В.Макарова*

**Резюме.** В статье представлен обзор литературы относительно роли монооксида азота в патогенезе гастродуоденальной патологии.

**Ключевые слова:** монооксид азота, гастродуоденальная патология

### THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN THE DEVELOPMENT OF GASTRODUODENAL PATHOLOGY (BIBLIOGRAPHICAL REVIEW)

*T.V.Sorokman, D.R.Andriychuk, S.V.Sokol'nyk, O.V.Makarova*

**Abstract.** The paper deals with a bibliographical review as to the role of nitric oxide in the pathogenesis of gastroduodenal pathology.

**Key words:** nitric oxide, gastroduodenal pathology

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.О.Безруков

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №1. – P.136-139

Надійшла до редакції 23.12.2008 року