

И.В. Панова, Э.В. Дудникова

Ростовский государственный медицинский университет, Российская Федерация

Оксид азота и эндотелин-1 при патологии органов пищеварения у детей

Контактная информация:

Панова Ирина Витальевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС Ростовского государственного медицинского университета

Адрес: 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29, тел.: (863) 271-96-93, (863) 271-96-90; e-mail: pan_tol@list.ru

Статья поступила: 04.05.2012 г., принята к печати: 05.10.2012 г.

В группе биологических соединений, принимающих участие в регуляции функций желудочно-кишечного тракта, важную роль отводят эндотелиальным факторам, что обусловлено их влиянием на большинство физиологических и патофизиологических процессов в пищеварительной системе. В статье приведены данные о физиологической роли оксида азота и эндотелина-1, представлен обзор результатов научных исследований об их участии в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения с акцентом на хроническую воспалительную патологию верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Подчеркнута важность изучения эндокринной функции эндотелия у детей с эзофагогастроудуоденальной патологией в начале пубертатного периода, который является критическим периодом онтогенеза.

Ключевые слова: дети, оксид азота, эндотелин-1, желудочно-кишечный тракт, хроническая воспалительная патология верхних отделов пищеварительного тракта, пубертатный период.

(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (5): 56–62)

Среди заболеваний органов пищеварения, распространенность которых за последние 30 лет увеличилась более чем в 10 раз и заняла 2-е место в общей структуре хронических болезней, устойчиво доминируют хронические воспалительные заболевания верхних отделов пищеварительного тракта. При этом следует отметить, что частота обнаружения гастродуоденитов и язвенной болезни луковицы двенадцатиперстной кишки у детей несколько снизилась, в то время как патология пищевода «омолодилась» и увеличилась по частоте встречаемости в 2,5 раза [1].

Наряду с неуклонным ростом хронической патологии верхних отделов пищеварительного тракта наблюдается тенденция к утяжелению течения кислотозависимых заболеваний, увеличению удельного веса эрозивных,

субатрофических и атрофических форм гастродуоденальной патологии. Эти тенденции связывают с высокой частотой хеликобактериоза в детском возрасте как одного из этиологических факторов формирования хронических заболеваний эзофагогастроудуоденальной области [2]. Доказано, что уже в детском возрасте формируются предпосылки для развития пищевода Барретта и неопластических процессов.

Необходимо отметить также, что современное течение кислотозависимых заболеваний у детей характеризуется большим числом атипичных и бессимптомных форм заболеваний, отсутствием клинко-эндоскопических параллелей, вариабельностью функциональных показателей как в возрастном, гендерном, так и в индивидуальном аспекте, что определяет необходимость

I.V. Panova, E.V. Dudnikova

Rostov State Medical University, Russian Federation

Nitric oxide and endothelin-1 in children with digestive disorders

The important part in the group of biological compounds, participating in the regulation of the functions of the gastro-intestinal tract, is assigned to endothelial factors because of their impact on the majority of physiological and pathophysiological processes of the digestive system. The article provides information about physiological role of nitric oxide and endothelin-1 and presents a review of scientific data on the participation of nitric oxide and endothelin-1 in the pathogenesis of many digestive system diseases, emphasizing chronic inflammatory disorders of the upper gastrointestinal tract. The authors accentuate the importance of endothelium endocrine function research in children with esophagogastroduodenal disorders at the beginning of puberty, which is the critical period of ontogenesis.

Key words: children, nitric oxide, endothelin-1, gastro-intestinal tract, chronic inflammatory disorders of the upper digestive tract, puberty.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (5): 56–62)

глубокого изучения с новых позиций патогенетических механизмов воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта [1].

Известно, что пик патологии верхних отделов пищеварительного тракта приходится на период полового созревания [3]. Подростковый возраст является одним из наиболее сложных этапов достижения ребенком биологической зрелости. Глубокие нервно-психические и эндокринно-гуморальные сдвиги, определяющие морфофункциональную трансформацию органов и систем, свойственную детям этой возрастной группы, предъявляют организму подростка повышенные адаптационные требования [4, 5]. Несбалансированность и напряженность обменных процессов, нестабильность вегетативной и эндокринной регуляции приводит к формированию морфофункциональных изменений пищеварительного тракта, в т.ч. верхних его отделов. Происходит дезинтеграция роста и созревания, приводящая к нарушению моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и, в частности, нижнего пищеводного сфинктера. Также известно, что именно начало пубертатного периода, к которому следует отнести I–III стадии полового развития ребенка, является критическим этапом в становлении физических и психосоциальных функций. Морфофункциональная незрелость вегетативной нервной системы в это время играет существенную роль в патогенезе кислотозависимых заболеваний, как правило, сопровождаемых развитием синдрома вегетативной дистонии, нарушением психоэмоционального статуса ребенка [3, 6]. Именно поэтому в этот период детства имеет место максимальный риск манифестации многих заболеваний, в т.ч. и патологии верхних отделов пищеварительного тракта.

При рассмотрении пубертата как критической стадии онтогенеза, сопряженной с возрастными изменениями нейроэндокринной системы в виде проявлений вегетативной и гормональной дисрегуляции, нельзя исключить вероятность нарушения функционального состояния эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции и участия эндотелиальных факторов в формировании кислотозависимых заболеваний.

Доказано, что эндотелий — активная метаболическая система, которая функционирует как рецепторно-эффекторный орган, реагирующий на любой физический или химический стимул с выделением соответствующего вещества, с помощью которого он может поддерживать вазомоторный баланс и сосудисто-тканевый гомеостаз [7]. Эндотелий играет ключевую роль в модуляции сосудистого тонуса, продуцируя различные вазоактивные вещества. С одной стороны, он участвует практически во всех процессах, определяемых как гомеостаз, гемостаз и воспаление, с другой — это первый орган-мишень, наиболее рано реализующий многие звенья патогенеза различных заболеваний, в т.ч. патологии органов пищеварения. К настоящему времени сформировалось представление об эндотелиальной дисфункции как о состоянии, характеризующемся дисбалансом медиаторов, обеспечивающих в норме оптимальное течение эндотелий-зависимых процессов. Высокоспецифичными маркерами эндотелиальной дисфункции служат оксид азота (NO) и эндотелин-1 (Et-1). NO — нестабильное вещество с периодом полураспада в несколько секунд, которое высвобождается эндо-

телиальными клетками во время катаболизма L-аргинина и является наиболее мощным из известных в настоящее время вазодилататоров [8, 9]. Синтез NO осуществляется с участием фермента NO-синтазы (NOS), который присоединяет кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина. Существует 3 изомера синтазы: нейрональная (nNOS, I тип), эндотелиальная (eNOS, III тип) и индуцибельная NOS (iNOS, II тип). NO, продуцируемый синтазами I и III типа, активность которых зависит от присутствия кальция и кальмодулина, обеспечивает релаксацию кровеносных сосудов и гладкомышечных органов; обладает антиадгезивными и дезагрегирующими свойствами; регулирует синтез и секрецию гормонов, нейротрансмиттеров в нитергических нейронах [10]. Активность NOS II типа не зависит от присутствия кальция, и она обеспечивает синтез значительно большего количества NO, чем другие изоформы. Основной функцией NO, продуцируемого NOS II типа, является участие в иммунных процессах. NO постоянно синтезируется в эндотелии и выделяется в кровь в базолатеральном направлении. Синтез NO при эндотелиальной дисфункции нарушается, что ведет к снижению его концентрации в плазме крови. Оксид азота выполняет роль модератора основных функций эндотелия, является нейромедиатором, участвует в механизмах памяти, обеспечивает бактерицидный эффект. На продукцию оксида азота оказывают влияние многочисленные гуморальные и эндокринные факторы. Образование NO увеличивается под действием ацетилхолина, кининов, серотонина, катехоламинов. Известно, что главным антагонистом NO является ангиотензин II, который способствует превращению оксида азота в пероксинитрат — активный окислительный радикал, который оказывает цитотоксическое и иммуногенное действие, вызывает мутации, подавляет функции ферментов, разрушает клеточные мембраны. Кроме того, доказана роль глюкокортикоидов, подавляющих активность синтазы оксида азота и, соответственно, снижающих интенсивность продукции NO [11].

Система регуляции функций желудка и кишечника сложна. Эффекторные клетки системы подвергаются воздействию ряда веществ гормональной природы, которые, тесно взаимодействуя между собой, объединяются в эндокринные регуляторные цепи [12, 13]. В группе биологических соединений, принимающих активное участие в регуляции функций ЖКТ, важная роль в настоящее время отводится эндотелиальным факторам, что обусловлено их влиянием на большинство физиологических и патофизиологических процессов пищеварительной системы [13–15].

Как показали исследования, в пищеварительном тракте также существует несколько путей синтеза NO, а именно: продукция NO тучными и гладкомышечными клетками, нейронами, эпителием слизистой оболочки, лейкоцитами, анаэробными бактериями кишечника за счет денитрификации [16]. Также доказано, что NO является локальным тканевым гормоном в париетальных клетках желудка, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, регулирующих кровоток и базальное артериальное давление [17].

Роль антагониста NO по влиянию на тонус стенки сосудов играет Et-1. Это мощный вазоконстрикторный пептид,

который регулирует ангиогенез сосудов. Et-1 образуется под действием многих факторов (адреналина, тромбина, ангиотензина, вазопрессина) и секретируется внутрь сосудистой стенки, где расположены специфические высокоаффинные рецепторы [18]. В физиологических условиях эндотелины образуются в малом количестве. Поврежденный же эндотелий синтезирует большое количество эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию. Есть данные о том, что Et-1 играет определенную роль в модуляции сосудистой резистентности органа [19].

ЖКТ — одна из систем, где роль эндотелиальных факторов мало изучена, а результаты исследований являются весьма противоречивыми, особенно в оценке агрессивного и протективного эффекта NO и Et-1 на органы пищеварения.

Изучение эндокринной функции эндотелия активно проводится в научных исследованиях патогенеза разных заболеваний органов пищеварения. В многочисленных научных работах доказано, что NO и Et-1 имеют широкий спектр биологических эффектов: участвуют в передаче нервных импульсов, влияют на моторику ЖКТ, желудочную секрецию, регулируют микроциркуляцию, цитопротекцию [20, 21]. В экспериментах также установлено, что ряд заболеваний и патологических состояний ЖКТ сопровождается изменением продукции NO, приводящим к нарушению моторики ЖКТ. Например, при ахалазии кардии обнаружено снижение синтеза NO [22]. Также доказано участие NO в регуляции тонуса пилорического сфинктера: при пилороспазме определяется низкий уровень оксида азота; причем нормальная концентрация NO препятствует, а высокая — способствует формированию дуоденогастрального рефлюкса [23]. В исследованиях на добровольцах доказано, что блокирование NO-синтазы приводит к нарушению моторики желудка с формированием функциональной диспепсии [24]. Было показано, что NO участвует в патогенезе висцеральной гиперчувствительности у больных, страдающих синдромом раздраженного кишечника [25]. Недостаток продукции NO, обусловленный дефицитом nNOS-содержащих нервных окончаний в циркулярном мышечном слое стенки кишечника, который приводит к нарушению релаксации гладких мышц на этом участке, установлен при болезни Гиршпрунга [26]. Нарушение продукции NO, являющегося медиатором релаксации стенки пищевода, лежит в основе формирования пилоростеноза. В связи с этим использование технологий геной инженерии, позволяющих активировать nNOS, может быть новым этапом этиопатогенетической терапии данных заболеваний в будущем [15]. Уже сейчас используют топические донаторы NO у пациентов, перенесших ретроградную холангиопанкреатографию, для релаксации сфинктера Одди и блокирования дуоденальной моторики [27]. А мазь изосорбида динитрат (Isosorbide dinitrate, ISDN) локально применяют для расслабления анального сфинктера при лечении анальных трещин [28]. Более того, внутривенное введение ингибитора NOS (*N*-monomethyl-*L*-arginine) у здоровых добровольцев вызывало повышение тонуса гладкой мускулатуры желудка, увеличивало амплитуду и скорость сокращения мышц пищевода. Этот факт позволил рассматривать возможность использо-

вания ингибиторов продукции NO в лечении больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [15]. Доказано, что ингибиторы NOS инициируют дисмоторику толстого кишечника, в то время как донаторы NO препятствуют развитию дискинезий [15]. Существует точка зрения, что развитие токсического мегаколона у больных с язвенным колитом определенным образом связано с гиперпродукцией NO, обусловленной активацией iNOS кишечника. Соответственно, применение селективных ингибиторов iNOS можно рассматривать как определенную стратегию в лечении этого состояния [15]. В исследовании на крысах было установлено, что дефицит *L*-аргинина, индуцированный сахарным диабетом, и, соответственно, низкий уровень содержания NO в тканях ЖКТ был причиной гастроинтестинальной дисфункции, а применение *L*-аргинина предупреждало развитие данной патологии [29]. При развитии констипационного синдрома обнаружено изменение продукции NO в ЖКТ, что может мотивировать поиск новых методов лекарственной терапии запоров [15].

Согласно данным современных исследований, примерно 5% всех преганглионарных нейронов, иннервирующих ЖКТ, являются нитрергическими. Имеются экспериментальные данные о влиянии нитрергического звена регуляции на развитие моторных нарушений тонуса нижнего пищеводного сфинктера [30, 31]. Расслабление пищевода и нижнего пищеводного сфинктера осуществляется за счет неадренергической нехолинергической иннервации (NANC), где NO является главным медиатором, высвобождающимся из NANC-нейронов межмышечного сплетения. Установлено, что избыток оксида азота, являющегося нейротрансмиттером, вызывает понижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и определяет развитие гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [30, 32, 33]. Холинореактивные нитроксидаергические нейроны интрамуральных ганглиев кардиоэзофагеальной зоны участвуют в реализации парасимпатических спазмолитических эффектов на гладкую мускулатуру пищевода. Усиление продукции оксида азота в них способствует снижению запирающей функции нижнего пищеводного сфинктера и создает предпосылки к развитию рефлюксной болезни. Степень выраженности изменений метаболизма оксида азота и нитроксидаергической иннервации зависит от длительности анамнеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, наличия других кислотозависимых заболеваний, эндоскопической стадии заболевания [34]. Также доказано, что тяжесть болезни коррелирует с повышением содержания метаболитов оксида азота, а именно: концентрация конечных метаболитов NO в плазме крови больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью зависит от степени выраженности ее клинических проявлений, степени повреждения слизистой оболочки пищевода и длительности заболевания, что позволяет предположить патогенетическую значимость NO в развитии и прогрессировании рефлюксной болезни [32].

Et-1 действует паракрыным способом на рецепторы гладких мышц сосудов пищевода и желудка, вызывая их сокращение и рост, и аутокрынно-паракрынным способом — на эндотелиальные клетки, приводя к продукции вазорелаксантов и ростстимулирующих факторов оксида

азота. Показано, что гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц молодого возраста возникает и рецидивирует на фоне хронического гастрита с гиперплазией эпителиальных клеток антрального отдела желудка, продуцирующих NO-синтазу и Et-1, при нормальных морфометрических показателях указанных эпителиальных клеток пищевода [35]. В некоторых работах была изучена роль диффузной эндокринной системы в возникновении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [36]. Установлено, что гиперпродукция NO и Et-1 в антральном отделе желудка создает предпосылки для возникновения моторных расстройств и рефлюкса, что в свою очередь ведет к воспалительным и дистрофическим изменениям в пищеводе. При этом в возрастном аспекте указанные изменения усугубляются, и наблюдаются тотальные нарушения нейрогуморальной регуляции верхних отделов пищеварительного тракта, что определяет формирование внепищеводных проявлений рефлюксной болезни и оказывает негативное влияние на сроки репарации эрозивных изменений пищевода. Прогрессирование заболевания с развитием аденокарциномы пищевода может быть рассмотрено как универсальный процесс, тесно связанный с нарушением местного нейрогуморального гомеостаза. Была установлена важность состояния эпителиальных клеток пищевода (в частности, их гиперплазии), продуцирующих NO-синтазу и Et-1, в ранней диагностике пищевода Барретта [37].

В отдельных работах выявлены разнонаправленные изменения NO в содержимом желудочного сока у больных с хронической воспалительной патологией верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от нозологии, а именно: у больных хроническим атрофическим гастритом концентрация NO была достоверно ниже нормы и коррелировала с выраженностью атрофии слизистой оболочки желудка; при обострении же гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, хронического неатрофического гастрита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки отмечено повышение содержания NO в желудочном соке [38].

Изучено влияние NO на секреторную и моторную функцию гастродуоденальной области у больных с язвенной болезнью и хроническим гастродуоденитом [39]. Установлено, что оксид азота регулирует секрецию бикарбонатов и хлористоводородной кислоты, что свидетельствует о его потенциальной способности ингибировать секреторную функцию желудка. Одним из эффектов ингибиторов протонной помпы является снижение интенсивности метаболизма NO, что уменьшает активность ацидо-пептического фактора агрессии. Доказано, что Et-1 также участвует в регуляции желудочной секреции, микроциркуляции, тонуса гладкой мускулатуры и клеточного обновления эпителиоцитов. Et-1 стимулирует секрецию гастрина G-клетками, тонизирует нижний пищеводный сфинктер и непосредственно усиливает моторику желудка. Гипоплазия и снижение функциональной активности Et-1-иммунореактивных клеток прямо или опосредованно способствуют снижению тонуса нижнего пищеводного сфинктера, дисфункции моторной деятельности пищевода и желудка и усиливают кислотно-пептическую агрессию в пищеводе.

Доказано, что при хроническом гепатите С имеются признаки нарушения функционального состояния эндотелия в виде его повреждения, а также дисфункции (снижение содержания NO, повышение в плазме крови концентрации Et-1) [19]. Установлено, что уменьшение вазодилатирующего потенциала эндотелия за счет дисбаланса между выработкой NO и Et-1 приводит к нарушению органной гемодинамики. Полученные результаты подтвердили роль этих факторов в патогенезе хронического гепатита.

Показано, что Et-1, вырабатываемый эндотелиоцитами, оказывает регулирующее влияние на сокращение гладкой мускулатуры макрососудов, гемостаз и иммунологическую реактивность организма больного [40].

Одной из реальных причин развития эндотелиальной дисфункции как важнейшего звена патогенеза многочисленных заболеваний является хроническая эндотоксиновая агрессия. Имеются данные, доказывающие роль *Helicobacter pylori* в формировании эндотелиальной дисфункции при дуоденальной язве, где роль сосудистого фактора при ulcerогенезе признается многими учеными [41]. В частности, установлена четкая корреляция между степенью выраженности хеликобактерного воспаления и эндотелиальной дисфункцией, что позволило авторам рассматривать последнюю как один из патогенетических факторов ulcerогенеза, эрозивно-деструктивных процессов в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта, «запускаемых» хеликобактерным воспалением. В период обострения заболевания отмечалось статистически значимое повышение содержания Et-1, а также одновременное уменьшение содержания NO. Также установлено, что *H. pylori* нарушал местный нейрогормональный гомеостаз, характеризующийся снижением числа и функциональной активности Et-1-иммунореактивных эпителиоцитов пищевода, что приводило к агрессивному воздействию на кардиальный отдел пищевода [42].

Важно, что ряд авторов рекомендует рассматривать влияние не отдельно взятых бактерий *H. pylori*, а роль всей мукозной микрофлоры желудка и двенадцатиперстной кишки в формировании хронического воспалительного процесса в верхних отделах пищеварительного тракта [43]. Так, известно, что ассоциация хронической инфекции вирусом Эпштейна–Барр и *H. pylori* вызывает более выраженные морфологические изменения как в антральном, так и в фундальном отделе желудка, чем при наличии только бактериального обсеменения, с развитием диффузной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка, а также лимфофолликулярной гиперплазии. Установлена взаимосвязь между характером воспалительных изменений в желудке и двенадцатиперстной кишке и их микрофлорой [44]. Наибольшая выраженность активного процесса в эзофагогастродуоденальной области характерна для ассоциации микроорганизмов. Длительная персистенция *H. pylori* в организме человека и дисбиоз кишечника, сопутствующий хронической воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта, а также развивающийся как результат антихеликобактерной терапии, могут сопровождаться накоплением токсичных для человека продуктов жизнедеятельности микроорганиз-

мов с последующим развитием эндогенной интоксикации. В связи с этим изучение роли эндотоксиновой агрессии, обусловленной функцией мукозной микрофлоры желудка и двенадцатиперстной кишки, в формировании эндотелиальной дисфункции при кислотозависимых заболеваниях у детей является весьма перспективным. Тем более, что этот патогенетический фактор практически не исследован у детей с хронической воспалительной патологией верхних отделов пищеварительного тракта.

Известно, что, с одной стороны, NO защищает слизистую оболочку ЖКТ от повреждений, способствуя заживлению эрозивно-язвенных дефектов, с другой — может инициировать воспалительные реакции. Так, в экспериментальных работах доказана роль NO как одного из патогенетических звеньев развития воспалительной реакции при язвенном повреждении слизистой оболочки толстой кишки; рассмотрена возможность защитной роли ингибирования NO-синтазы лекарственными препаратами, приводящими к уменьшению высвобождения NO, избыток которого повреждает слизистую оболочку [45].

В исследованиях обоснована роль стабильных метаболитов NO в нарушении кислотообразующей функции желудка [46]. Установлено, что повышенное содержание стабильных метаболитов NO в сыворотке крови ассоциировано с высокой частотой патологии со стороны верхних отделов ЖКТ и увеличением числа эрозивно-воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и пищевода.

Другие экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что NO нормализует микроциркуляцию, оказывает антибактериальное действие, купирует инфекцию и воспаление, активизирует функцию макрофагов и пролиферацию фибробластов, а также стимулирует регенерацию тканей [47]. Кроме того, установлено, что увеличение образования NO при эффективной антибактериальной терапии хронических воспалительных заболеваний у детей свидетельствует о его антипатогенном действии и имеет значение для разработки новой тактики лечения, активирующей NO-зависимые механизмы [48]. Очевидно, что, с одной стороны, NO может оказывать мощное повреждающее действие на проникающие в организм микробные клетки, осуществляя защитную функцию, а с другой — при определенных условиях способен нарушать функции клеток, в которых синтезируется, и токсически воздействовать на ткани в связи со способностью генерировать цитотоксические свободные радикалы.

И все же, по мнению ряда авторов, NO следует отнести к числу наиболее важных факторов защиты слизистой оболочки органов пищеварения. В работах на животных показано, что ингибирование NOS уменьшало кровоток в слизистой оболочке ЖКТ и увеличивало сопротивление сосудов. В то же время профилактическое введение донаторов NO крысам, у которых моделировалось стресс-индуцированное поражение желудка, приводило к улучшению кровотока в желудке и повышению активности супероксиддисмутазы [49]. Также было установлено, что молсидомин как донатор NO усиливал экспрессию супероксиддисмутазы, а также профилактировал ишемическое поражение тонкого кишечника у крыс [50]. Более того, цитопротективный эффект NO

реализовывался не только через регуляцию кровотока в слизистой оболочке желудка, но и через опосредованное влияние на соматостатин, адренomedуллин, тиреотропный гормон, гормон роста, грелин и холецистокинин [13, 51–53]. Описана протективная роль NO, которую связывали со стабилизацией функции тучных клеток: NO ингибировал выброс медиаторов воспаления, а также модулировал эффекты цитокинов, тем самым снижая степень повреждения ЖКТ [15]. Дефицит NO, приводивший к ишемии, повышал проницаемость слизистой оболочки ЖКТ и косвенно оказывал влияние на секреторную функцию желудка, на способность его слизистой оболочки противостоять воздействию факторов агрессии, на возникновение и заживление эрозий и язв. Также доказано, что NO активировал циклооксигеназу-1 и нейтрализовал циклооксигеназу-2, тем самым способствуя снижению повреждения слизистой оболочки ЖКТ [54]. Однако отмечен и парадоксальный эффект: как дефицит, так и избыток NO могли угнетать барьерную функцию слизистой, повышая ее проницаемость [55].

В детской гастроэнтерологии имеются лишь единичные научные исследования, касающиеся факторов эндотелиальной дисфункции в аспекте патогенетических триггеров. Данные этих исследований указывают на важную роль NO в патогенезе воспалительных и иммунопатологических процессов у детей (в частности, при язвенном колите) [56]. Доказано, что NO является важным медиатором воспаления, мощным вазодилататором, подавляет агрегацию тромбоцитов, а также принимает участие в обеспечении протективных свойств слизистой оболочки ЖКТ. В условиях хронического воспаления провоспалительные цитокины активируют синтез NO. Его концентрация значительно возрастает, а действие становится цитотоксическим. Впервые установлено, что при неспецифическом язвенном колите концентрации метаболитов NO в крови максимально повышены у детей с высокой клинической активностью заболевания. У больных язвенным колитом обнаружены тесные взаимосвязи между показателями локальной продукции NO и эндоскопической активностью заболевания, распространенностью колита, что свидетельствовало о вовлеченности NO в патогенез хронического воспаления. Установлено, что при патологических состояниях NO способствовал подавлению активности бактериальных клеток путем блокирования некоторых их ферментов, а также влиял на перекисное окисление липидов при развитии и поддержании воспалительных процессов, в т.ч. и в пищеварительном тракте.

Показано значительное увеличение продукции оксида азота и цитокинов при обострении хронического гастродуоденита, холецистохолангита и дисфункции билиарного тракта у детей; исследованы уровни эндогенной продукции оксида азота и цитокинов до и после проведения эрадикационной терапии гастродуоденальной патологии, ассоциированной с хеликобактерной инфекцией [57]. Было доказано, что уменьшение концентраций метаболитов NO в крови на фоне комплексной терапии хронической патологии верхних отделов пищеварительного тракта могло быть свидетельством эффективности проводимого лечения у детей.

Кроме того, существуют работы, в которых подтверждена связь развития эндотелиальной дисфункции с вегетативной дисрегуляцией, как правило, сопутствующей хронической воспалительной патологии эзофагогастроудуоденальной области [58]. Имеется взаимосвязь между показателями повреждения эндотелия сосудов и степенью эмоционально-вегетативных расстройств. У больных с патологией желчного пузыря и психоневротическими нарушениями в виде тревожно-депрессивного синдрома имелись признаки эндотелиальной дисфункции, выражающиеся в увеличении числа десквамированных эндотелиоцитов, снижении содержания NO в плазме крови и нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации. Также было доказано, что применение анксиолитиков уменьшало степень выраженности эмоционально-вегетативных расстройств, а также улучшало функциональное состояние эндотелия сосудов.

Были проведены исследования изменения содержания NO у детей с кислотозависимыми заболеваниями в динамике полового созревания [59]. Выяснилось, что у детей, страдающих воспалительными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта и находящихся в I–III стадии полового развития, имело место статистически значимое снижение концентрации NO в крови по сравнению с нормальными значениями, а также определялись разнонаправленные изменения NO у мальчиков и девочек в зависимости от стадии полового развития и тяжести морфологических изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта. Эти данные позволили авторам высказать предположение о несомненной и в то же время неоднозначной роли

NO в формировании кислотозависимых заболеваний в период становления пубертата.

Таким образом, анализ результатов научных исследований показал, что регуляция функций ЖКТ носит мультифакторный характер, во многом зависит от особенностей вегетативной нервной системы, гормонального статуса человека и, несомненно, происходит с участием эндотелиальных факторов. Патогенетическая роль эндотелиальной дисфункции доказана при ряде наиболее распространенных заболеваний и патологических состояний. Однако следует отметить, что природа взаимосвязей функций эндотелия с окружающими тканями по-прежнему недостаточно изучена. Результаты исследований функционирования NO и Et-1 при заболеваниях ЖКТ у детей малочисленны и весьма противоречивы. Практически отсутствуют работы по изучению роли эндотелиальных факторов в развитии кислотозависимых заболеваний, особенно в аспекте полового созревания детей, и значимости пубертата как критического периода онтогенеза, связанного с особенностями нейроэндокринной перестройки организма и сопряженного с дисфункцией эндотелия как эндокринного органа, играющего определенную роль в общей системе нейрогуморальной регуляции. В связи с этим представляется важным изучение NO и Et-1 с позиции агрессивно-протективного воздействия на верхние отделы пищеварительного тракта у детей в начале пубертатного периода, когда отмечается пик манифестации данной патологии, что позволит уточнить механизмы формирования и прогрессирования кислотозависимых заболеваний и оптимизировать лечебный процесс.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Цветкова Л. Н., Горячева О. А., Цветков П. М. и др. Гастроэнтерологическая патология у детей: патоморфоз заболеваний и совершенствование методов диагностики на современном этапе. *Мат-лы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов*. М. 2011. С. 5–8.
2. Щербаков А. А., Корсунский А. А., Исаков В. А. *Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе*. М.: Медицинское информационное агентство. 2011. 224 с.
3. Дудникова Э. В. Роль вегетативной нервной системы и факторов агрессии и защиты в патогенезе хронической гастродуоденальной патологии у детей в начале пубертатного периода. *Автореф. дис. ... докт. мед. наук*. М. 1991. 34 с.
4. Баранов А. А. Основные задачи по сохранению и укреплению здоровья подростков. *Справочник педиатра*. 2010; 5: 21–32.
5. Неудахин Е. В., Кушнир С. М. Вегетативно-эндокринные нарушения в развитии психосоматической патологии у детей. *Практика педиатра*. 2007; 3: 12–14.
6. Белоусов Ю. В. Вегетативный гомеостаз при гастродуоденальной патологии у детей. *Мат-лы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России. Сб. мат-лов «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей»*. М. 2007. С. 50–51.
7. Esper R. J., Nordaby R. A., Vilarino J. O. et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc. Diabetol.* 2006; 5 (4): 1–18.
8. Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006; 113: 1708–1714.
9. Rabelink T. J., Luscher T. F. Endothelial nitric oxide synthase: host defense enzyme of the endothelium? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2006; 26: 267–271.
10. Tsoukias N. M., Popel A. S. A model of nitric oxide capillary exchange. *Microcirculation*. 2003; 10: 479–495.
11. Лупинская З. А. Эндотелий сосудов — основной регулятор местного кровотока. *Вестн. КРСУ*. 2003; 7: 88–91.
12. Ottewill P. D., Duckworth C. A., Varro A., Dimaline R. et al. Gastrin increases murine intestinal crypt regeneration following injury. *Gastroenterology*. 2006; 130 (4): 1169–1180.
13. Sibilia V., Pagani F., Rindi G. et al. Central ghrelin gastroprotection involves nitric oxide/prostaglandin cross-talk. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154 (3): 688–697.
14. Осадчук А. М., Осадчук М. А., Исламова Е. А., Кветной И. М. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2009; 4: 19–24.
15. Kochar N. I., Chandewal A. V., Bakal R. L., Kochar P. N. Nitric oxide and the gastrointestinal tract. *Int. J. Pharmacol.* 2011; 7: 31–39.
16. Бычков И. Н. Клинико-эндоскопическая характеристика и генерация NO у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. Ростов-на-Дону. 2001. 22 с.
17. Charbit M., Blazy I., Gogusev J. et al. Nitric oxide and the renin angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11 (5): 617–622.
18. Петрищев Н. Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. С.-Пб. 2003. 184 с.
19. Булатова И. А., Щекотов В. В., Щекотова А. П. Функциональное состояние эндотелия при хроническом гепатите С. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2009; 3: 42–46.
20. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М. Оксид азота в регуляции функциональной активности физиологических систем. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2000; 4: 16–19.
21. Shah V., Lyford G., Gores G., Farrugia G. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2004; 126 (3): 903–913.
22. Sivarao D. V., Mashimo H. L., Thatte H. S., Goyal R. K. Lower esophageal sphincter is achalasic in nNOS (–/–) and hypotensive in W/W (v) mutant mice. *Gastroenterology*. 2001; 121 (1): 34–42.

23. Sivarao D.V., Mashimo H., Goyal R.K. Pyloric sphincter dysfunction in nNOS-/- and W/Wv mutant mice: animal models of gastroparesis and duodenogastric reflux. *Gastroenterology*. 2008; 135 (4): 1258–1266.
24. Kuiken S.D., Tytgat G.N., Boeckxstaens G.E. Role of endogenous nitric oxide in regulating antropyloroduodenal motility in humans. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97 (7): 1661–1667.
25. Kuiken S.D., Klooker T.K., Tytgat G.N., Lei A., Boeckxstaens G.E. Possible role of nitric oxide in visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol. Motil.* 2006; 18 (2): 115–122.
26. Larsson L.T., Shen Z., Ekblad E., Sundler F., Alm P. et al. Lack of neuronal nitric oxide synthase in nerve fibers of aganglionic intestine: a clue to Hirschsprung's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1995; 20: 49–53.
27. Slivka A., Chuttani R., Carr-Locke D.L. et al. Inhibition of sphincter of Oddi function by the nitric oxide carrier S-nitroso-N-acetylcysteine in rabbits and humans. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 1792–1798.
28. Schouten W.R., Briel J.W., Boerma M.O. et al. Pathophysiological aspects and clinical outcome of intraanal application of isosorbide dinitrate in patients with chronic anal fissure. *Gut*. 1996; 39: 465–469.
29. Umathe S.N., Kochar N.I., Jain N.S., Dixit P.V. Gastrointestinal dysfunction in diabetic rats relates with a decline in tissue L-arginine content and consequent low levels of nitric oxide. *Nitric Oxide*. 2009; 20: 129–133.
30. Чепур С.В., Стариков В.Н., Саблин О.А. Подходы к клинической оценке состояния нитроксидергической системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Экспер. клин. гастроэнтерол.* 2003; 1: 116.
31. Konturek J.W., Thor P., Lukaszuk A. et al. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans. *J. Physiol. Pharmacol.* 1997; 48 (2): 201–209.
32. Маев И.В., Труханов А.С., Малышев И.Ю., Черемушкина Н.В. Исследование метаболизма оксида азота при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* 2007; 6: 11–17.
33. Бордин Д.С. Клинико-патогенетические варианты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и их дифференцированная терапия. *Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.* 2010. 39 с.
34. Стариков В.Н. Патогенетическое и клинико-диагностическое значение особенностей метаболизма оксида азота у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Пб.* 2004. 26 с.
35. Золотовацкая А.М. Роль эпителиальных клеток пищевода и желудка, продуцирующих эндотелин-1 и NO-синтазу, в формировании течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных различного возраста. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара.* 2005. 21 с.
36. Осадчук М.А., Калинин А.В., Липатова Т.Е. и др. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* 2007; 3: 35–39.
37. Липатова Т.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Барретта: факторы риска развития и диагностические критерии. *Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Волгоград.* 2006. 40 с.
38. Эседов Э.М., Магомедэминова А.С. Динамика содержания оксида азота в желудочном соке у больных с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта. *Терапевтический архив.* 2010; 2: 21–24.
39. Руденко С.А. Влияние оксида азота на двигательную и секреторную функции желудка и двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью и хроническим гастродуоденитом. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. С.-Пб.* 2004. 20 с.
40. Nakamura T., Ohyama Y., Masuda N. et al. Chronic blockade of nitric oxide synthesis increases urinary endothelin-1 excretion. *J. Hypert.* 2006; 15 (4): 373–383.
41. Опарин А.Г., Опарин А.А., Лаврова Н.В. и др. Роль Helicobacter pylori в формировании эндотелиальной дисфункции при дуоденальной язве. *Газета «Новости медицины и фармации», Гастроэнтерология.* 2009; 294 (тематический номер «Клинические исследования»).
42. Журбенко А.Н. Роль эндотелин-1-иммунореактивных эпителиоцитов пищевода в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и оценке эффективности ее терапии. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов.* 2002. 22 с.
43. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М. и др. Дисбактериоз мукозной микрофлоры гастродуоденальной зоны при воспалительно-язвенном поражении, его диагностика и классификация. *Терапевтический архив.* 2008; 2: 21–25.
44. Жукова Е.А., Канькова Н.Ю., Видманова Т.А. и др. Взаимосвязь микрофлоры с особенностями воспалительного процесса слизистой оболочки у детей с хроническим гастродуоденитом. *Вопросы диагностики в педиатрии.* 2012; 1: 36–40.
45. Трубицына И.Е., Дроздова В.Н., Барышникова Е.Н. и др. Повреждающая роль эндогенного оксида азота в развитии экспериментального DSS-колита у крыс. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010; 3: 74–77.
46. Вязникова О.А. Синдром диспепсии и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н.-Новгород.* 2008. 21 с.
47. Свистунов Б.Д., Андреев В.Г., Макарова Г.В. и др. Применение оксида азота в комплексном лечении больных туберкулезом легких. *Проблемы туберкулеза и болезней легких.* 2009; 6: 50–52.
48. Сорокина Т.Е. Динамика продукции оксида азота при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.* 2003. 24 с.
49. Kwiecien S., T. Brzozowski P.C., Konturek S.J. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions. *J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 53: 761–773.
50. De Meyer G.R., Kockx M.M., Knaapen M.W. et al. Nitric oxide donor molsidomine favors features of atherosclerotic plaque stability during cholesterol lowering in rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 41: 970–978.
51. Ancha H., Ojeas H., Tedesco D. et al. Somatostatin-induced gastric protection against ethanol: involvement of nitric oxide and effects on gastric mucosal blood flow. *Regul. Pept.* 2003; 110: 107–113.
52. West S.D., Helmer K.S., Chang L.K. et al. Cholecystokinin secretagogue-induced gastroprotection: role of nitric oxide and blood flow. *Am. J. Physiol.* 2002; 284: 399–410.
53. Kiraly A., Suto G., Tache Y. Role of nitric oxide in the gastric cytoprotection induced by central vagal stimulation. *Eur. J. Pharmacol.* 1993; 240: 299–301.
54. Вязникова О.А. Синдром диспепсии и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных ревматоидным артритом. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Н.-Новгород.* 2008. 21 с.
55. Moncada S., Higgs E.A. Molecular mechanism and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J.* 1995; 9: 1319–1339.
56. Рязанова О.В. Оксид азота и гемостаз при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.* 2007. 21 с.
57. Кирнус Н.И. Динамика содержания оксида азота и цитокинов при хронических болезнях верхних отделов пищеварительного тракта у детей выявляют значительное увеличение продукции NO и цитокинов при обострении хронического гастродуоденита, холецистохолангита и дисфункции билиарного тракта у детей. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.* 2008. 22 с.
58. Третьякова Ю.И. Дисфункция эндотелия и психовегетативные нарушения у больных хроническим калькулезным холециститом в периоперационном периоде и возможности их коррекции. *Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь.* 2008. 21 с.
59. Дудникова Э.В., Панова И.В. Роль оксида азота в формировании хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительной системы у детей в начале полового развития. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2011; 6 (129): 40–44.