

**ГАЗОВІ МЕДІАТОРИ (НІТРОГЕНУ ОКСИД, ГІДРОГЕНУ СУЛЬФІД)
ТА МЕХАНІЗМИ ЦИТОПРОТЕКЦІЇ У ОРГАНАХ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ:
ЩО НОВОГО?**

О. Склярів, І. Фоменко, І. Ільків

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна
e-mail: o.y.sklyarov@gmail.com*

O. Sklyarov, I. Fomenko, I. Ilykiv. GAS MEDIATORS (NITRIC OXIDE AND HYDROGEN SULFIDE) AND MECHANISMS OF CYTOPROTECTION IN ORGANS OF DIGESTIVE TRACT: WHAT'S NEW? There are complex relationships between systems of gas mediators (NO and H₂S) and cyclooxygenases/prostaglandins in mucosal membranes of digestive organs. They realize both cytoprotection processes and ulcerogenesis dependently on levels of expression and activity of NO-synthases and cyclooxygenases.

Вступ. Газотрансмітери нітрогену оксид (NO) та гідрогену сульфід (H₂S) відіграють значну роль у процесах ульцерогенезу в органах травної системи. NO у слизових оболонках шлунку (СОШ), тонкої кишки (СОТнК) та товстої кишки (СОТвК) за фізіологічних умов активно бере участь у реалізації механізмів цитопротекції та контролю низки функцій, проте різке зростання синтезу NO за умов підвищення рівня експресії або активності індукцибельної ізоформи NO-синтази (iNOS) є передумовою розвитку виразкових ушкоджень. H₂S, за умов норми, бере активну участь у механізмах захисту від чинників агресії, діючи як вазодилататор і нейромодулятор. Зниження продукції ендogenous H₂S при дії різних ульцерогенних чинників розглядають як одну із ланок виразкоутворення. Враховуючи ефекти дії NO та H₂S, важливого значення набуває з'ясування особливостей регуляції експресії та активності ферментів їх синтезу залежно від рівня активності циклооксигенази, а також дослідження молекулярних механізмів взаємозв'язку метаболічних шляхів цих двох медіаторів.

Результати. Експериментальними дослідженнями на щурах встановлено, що інгібування ЦОГ-1/ЦОГ-2 напроксеном викликає ульцерогенні ушкодження СОШ та СОТнК, при цьому різко зростає активність iNOS та вміст нітрит-аніона і знижується вміст H₂S. Паралельно підвищувався рівень процесів ПОЛ. Застосування засобів, що вивільняють H₂S (АТВ-346 та Les-5054) та інгібують активність ЦОГ, знижує рівень деструктивних ушкоджень і впливає на показники NO-синтазної системи (рівень стабільних метаболітів NO, експресію генів та активність NO-синтаз), що розкриває біохімічні механізми взаємозв'язку між NO та H₂S. Інгібування активності ЦОГ-1/ЦОГ-2 одночасно з впливом водно-імобілізаційного стресу (ВІС) супроводжувалося значним зниженням експресії гена *Nos2* та активності iNOS на тлі потенціювання ульцерогенезу в СОШ, що виявляє нові взаємозв'язки між системами ЦОГ-1,2/ПГ та NOS/NO у формуванні деструктивних ушкоджень слизової оболонки. Встановлено, що за умов комбінованого впливу стресу та блокаторів ЦОГ-1/ЦОГ-2 за відсутності видимих макроскопічних змін у СОТнК відбувається активація процесів ліпопероксидації та зниження активності ферментів антиоксидантного захисту, що свідчить про розвиток оксидативного стресу, водночас знижується експресія гена *Cbs*, вміст H₂S та суттєво змінюється видовий склад мікрофлори

в бік зростання популяційного вмісту *Escherichia coli* та *Clostridium spp.* Доведено, що у біохімічних механізмах стрес- та НПЗП-індукованого ульцерогенезу в СОШ і СОТК за умов дослідження впливу блокаторів ЦОГ (ЦОГ-1/ЦОГ-2, ЦОГ-2) та інгібіторів подвійної ЦОГ-2/5-ЛОГ дії, провідну роль відіграє система ЦОГ-1/ПГ, тоді як значення ЛОГ/ЛТ є менш вирішальним, про що свідчить односпрямованість змін показників систем синтезу NO та H₂S. Показано, що за умов одночасного блокування ЦОГ/ЛОГ при експериментальному коліті відбувається активування біохімічних механізмів цитопротекції. Встановлено, що моделювання гострого коліту характеризується зниженням рівня експресії гена *Cbs* та концентрації H₂S, введення за таких умов АТВ-346 чинить цитопротективний ефект.

Висновок. Між системами синтезу газових медіаторів (NO та H₂S) та ЦОГ/простагландини у слизових оболонках органів травлення за умов дії ульцерогенних чинників виникають складні взаємозв'язки, які обумовлюють як процеси цитопротекції, так і ульцерогенезу, що залежить від рівня експресії й активності ізоформ NO-синтази та циклооксигенази.