

Витамины и другие нутриенты, поддерживающие гомеостаз оксида азота и противодействующие формированию эндотелиопатии



Торшин И.Ю.¹, Громова О.А.¹, Чучалин А.Г.², Майорова Л.А.^{1,3}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Москва; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

³ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», Иваново

¹Россия, 211933, Москва, ул. Вавилова, 4; ²Россия, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1; ³Россия, 153000, Иваново, Шереметевский просп., 7

Регуляция уровней оксида азота (NO) в крови — неотъемлемый компонент поддержки цереброваскулярного и сердечно-сосудистого кровотока. На выработку NO в эндотелии сосудов влияют многочисленные факторы, в том числе обеспеченность макро- и микронутриентами. В работе представлены результаты систематизации данных о связях обмена NO с нутриентными факторами. Особое внимание уделено влиянию витаминов группы В (фолаты, витамины В₁, В₂, В₇ и В₁₂) и микробиома на эндотелиальную функцию сосудов, активность NO-синтетазы и предотвращение оксидативно-нитрозативного стресса. Коррекция дефицитов соответствующих витаминов (группы В, А, С, Е, D₃), магния и кальция служит важным компонентом профилактики стрессовых состояний и широкого круга заболеваний нервной системы, связанных с эндотелиальной дисфункцией.

Ключевые слова: эндотелиопатия; полиорганный патология; гомеостаз оксида азота; фолаты; витамин В₁₂; нутрицевтики; питание.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Торшин ИЮ, Громова ОА, Чучалин АГ, Майорова ЛА. Витамины и другие нутриенты, поддерживающие гомеостаз оксида азота и противодействующие формированию эндотелиопатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(6):89–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-89-96

Vitamins and other nutrients that support nitric oxide homeostasis and counteract the development of endotheliopathy

Torshin I.Yu.¹, Gromova O.A.¹, Chuchalin A.G.², Mayorova L.A.^{1,3}

¹Federal Research Center “Informatics and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Ivanovo

¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333, Russia; ²1, Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia; ³7, Sheremetevskiy Prosp., Ivanovo 153000

Regulation of blood nitric oxide (NO) levels is an essential component of maintaining cerebrovascular and cardiovascular blood flow. The production of NO in the vascular endothelium is influenced by numerous factors, including the supply of macro- and micronutrients. This article presents the results of systematization of data on the relationship between NO metabolism and nutrient factors. Particular attention is paid to the effect of group B vitamins (folates, vitamins B₁, B₂, B₇ and B₁₂) and the microbiome on vascular endothelial function, NO synthase activity and the prevention of oxidative-nitrosative stress. The correction of deficiencies in these vitamins (group B, A, C, E, D₃), magnesium and calcium is an important part of the prevention of stress and a variety of diseases of the nervous system associated with endothelial dysfunction.

Keywords: endotheliopathy; multiple organ pathology; nitric oxide homeostasis; folates; vitamin B₁₂; nutraceuticals; nutrition.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Mayorova LA. Vitamins and other nutrients that support nitric oxide homeostasis and counteract the development of endotheliopathy. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2024;16(6):89–96. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-6-89-96

Двухвалентный оксид азота (NO) — уникальная сигнальная молекула, регулирующая не только тонус сосудов и обмен кислорода, но и митохондриальную функцию, гомеостаз нейротрансмиттеров, сокращение скелетных мышц [1]. Нарушения обмена NO отрицательно влияют на регуляцию артериального давления (АД), при-

водя к формированию гипертонических состояний и повреждениям сосудов головного мозга, способствуя развитию нейродегенерации, снижению познавательной способности и деменции. Нарушения обмена NO усиливают проявление неврологических долгосрочных эффектов COVID-19 [2].

Имеется положительный опыт применения ингаляционного оксида азота с помощью аппарата, синтезирующего его из воздуха, при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях и при умеренных когнитивных нарушениях [3].

Важным аспектом коррекции нарушений обмена NO является использование специальной диеты и определенных макро- и микронутриентов. Данный подход весьма перспективен для терапии и профилактики различных неврологических заболеваний, в том числе регуляции АД и неврологических проявлений постковидного синдрома.

У здорового человека отклик выработки NO в эндотелии сосудов на различные стимулы происходит посредством биосинтеза NO из аргинина NO-синтетазой и/или последовательного восстановления нитрата до нитрита и затем до NO [2]. При наличии той или иной патологии, затрагивающей состояние эндотелия сосудов, формируется своего рода «недостаточность» NO, связанная с недостаточной или несвоевременной выработкой NO в эндотелии. Одной из причин такой функциональной недостаточности NO являются дефициты макро- и микронутриентов.

Целью настоящей работы была систематизация информации об использовании микронутриентов и фармаконутрицевтиков как способа модуляции уровней NO на фоне патологии различных органов и систем организма, в том числе центральной нервной системы и сосудов. Методами топологического анализа данных был изучен массив из всех имеющихся к настоящему времени публикаций по этому вопросу ($n = 26\,103$). Используемая методология вычислительной лингвистики была описана ранее [4].

Результаты систематического компьютерного анализа исследований

По запросу «nitric oxide» в базе биомедицинских публикаций PubMed было найдено 198 480 статей, а по запросу «nitric oxide AND (vitamin OR vitamins OR magnesium OR zinc OR folate OR folic OR iron OR selenium OR copper OR calcium OR pyridoxine OR cyanocobalamin OR thiamine OR riboflavin OR niacin OR myoinositol OR D-chiroinositol OR PUFA OR polyunsaturated OR biotin OR coenzyme Q10 OR Dietary Supplements [MeSH Terms] OR Fruit and Vegetable Juices [MeSH Terms])» — 26 103 статьи.

После загрузки данной выборки был проведен анализ этих 26 103 публикаций по фундаментальным и клиническим исследованиям влияния микронутриентов на уровни NO. Для нахождения наиболее информативных ключевых слов было проведено сравнение с контрольной выборкой из 26 103 текстов, случайно выбранных из 381 145 публикаций, найденных по запросу «Dose-Response Relationship, Drug [MeSH Terms] AND (Animals [MeSH Terms] OR Humans [MeSH Terms] OR Rats [MeSH Terms] OR Cells, Cultured [MeSH Terms]) NOT nitric NOT oxide». Эти массивы публикаций анализировались с использованием топологического и метрического подходов к анализу данных [4].

Кластерный анализ с последующим экспертным анализом позволил выделить наиболее интересные, на наш взгляд, направления клинических исследований участия микронутриентов в гомеостазе NO: 1) выработка NO из аргинина посредством NO-синтетазы; 2) нитрат-содержащие продукты; 3) фолаты и витамин B_{12} в гомеостазе NO, в том числе эффекты химических модификаций витамина B_{12} на NO; 4) эффекты других витаминов группы B (B_1 , B_2 , B_7), ви-

таминов-антиоксидантов C и E, гормоноподобных витаминов D_3 и A; 5) эффекты магния и кальция; 6) участие микробиома в выработке NO.

NO-синтетаза и выработка NO из L-аргинина

Сниженная биодоступность аргинина характерна для пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом (СД) 2-типа и диабетической невропатией [5]. У пациентов с дизрегуляцией тонуса бронхов дотации L-аргинина в течение 1 ч увеличивают уровень NO (FeNO) на 5,5 ppb ($p < 0,001$) [6].

NO — продукт активности фермента эндотелиальной NO-синтетазы (eNOS). Синтез NO в эндотелиоцитах возможен при взаимодействии синтазы окиси азота с кальмодулином, что стимулирует биосинтез NO из L-аргинина. NO-синтетаза требует сразу шесть кофакторов для синтеза NO: флавинаденина динуклеотид (ФАД, производное *витамина B₂*), флавиномононуклеотид (ФМН, производное *витамина B₂*), железосодержащий гем, никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ, производное *витамина PP*), тетрагидробиоптерин (BH4) и *кальций* в составе кальмодулина.

Метаанализ 21 клинического исследования пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) подтвердил связь между аргинином и *фолатным циклом* с участием витаминов B_6 и B_{12} . При ХОБЛ отмечены низкие уровни фолатов ($p = 0,009$) и повышенное содержание гомоцистеина ($p < 0,001$) на фоне окислительного стресса и снижения уровня NO [7].

Активность NO-синтетазы требует подавления *избыточной активности фермента аргиназы*, так как при избыточной активности аргиназы развивается эндотелиопатия. Аргиназа, превращая L-аргинин в мочевины и L-орнитин, тормозит выработку NO путем: 1) удаления L-аргинина, субстрата NO-синтетазы; 2) стимулирования образования супероксида и пероксинитрита, которые нейтрализуют NO; 3) ингибирования биосинтеза белка NOS и сенсибилизации NOS к его эндогенному ингибитору, асимметричному диметил-L-аргинину (ADMA). Повышение активности аргиназы отмечено при гипертензии, старении, цереброваскулярной патологии, ишемической болезни сердца и СД 2-го типа. Апробируются ингибиторы аргиназы для фармакотерапии эндотелиальной дисфункции [8].

Следует отметить, что уровни ADMA, ингибирующего NO-синтетазу, ассоциированы с когнитивными нарушениями и деменцией у пожилых. В частности, у пожилых (средний возраст $65,5 \pm 7,5$ года) с психологическим дистрессом, оцененным по шкале Кесслера (K10), уровни ADMA в крови были значимо повышены на 6% [9].

Продукты — концентраторы нитрата

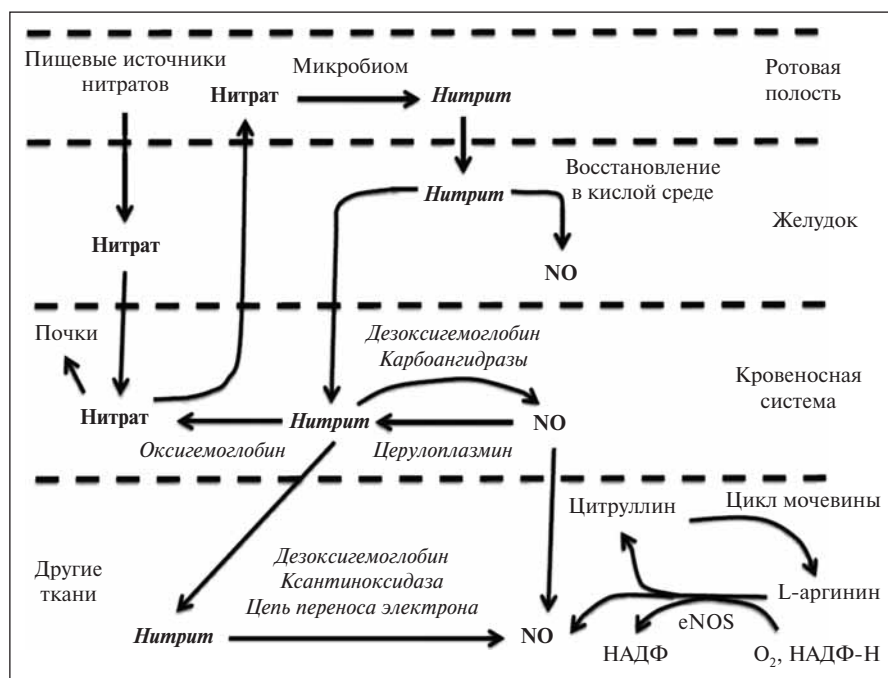
Увеличение концентраций NO_3^- и NO_2^- в крови позволяет генерировать NO либо *ферментативными* (нитрат-/нитритредуктазы, ксантиноксидоредуктаза, ферменты дыхательной цепи, альдегидоксидаза), либо *неферментативными* методами (особенно в условиях гипоксии и низкого pH). Иначе говоря, помимо активности NO-синтетазы eNOS, NO может также вырабатываться путем восстановления неорганического нитрата до нитрита, а затем до NO. Содержание нитратов в пище влияет на общий метаболизм NO и переносимость физических нагрузок у спортсменов.

NO, синтезируемый из нитратов/нитритов, проявляет те же кардиопротекторные и нейропротекторные свойства, что и NO, вырабатываемый из аргинина посредством активности фермента eNOS [10] (см. рисунок).

Повышенное потребление нитратов улучшает здоровье сердечно-сосудистой и цереброваскулярной системы и, следовательно, может способствовать улучшению состояния пациентов с деменцией. В крупномасштабном исследовании (9149 участников старше 25 лет) потребление нитратов растительного, овощного, естественного животного происхождения и переработанного мяса (где нитрат является разрешенной добавкой) оценивалось с помощью опросника диеты из 74 пунктов. За 17 лет наблюдений зарегистрировано 93 смерти (1,0%), связанных с деменцией, из общего числа 1237 смертей (13,5%). Участники с наибольшим потреблением нитратов растительного происхождения (медианное потребление 98 мг/сут) характеризовались на 57%

более низким риском смертности, связанным с деменцией [относительный риск (ОР) 0,43; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,22–0,87], по сравнению с участниками с наименьшим потреблением нитратов растительного происхождения (медианное потребление 35 мг/сут) [11].

Сок свеклы, являясь источником нитратов и других вазоактивных молекул, *снижает повышенное АД, улучшает функцию эндотелия сосудов и тормозит атеросклероз крупных артерий*. Обзор 11 исследований подтвердил, что свекольный сок может снижать АД через нитрат/нитрит/NO-зависимые пути и другие механизмы, связанные с компонентами метаболома свеклы (*Beta Vulgaris*) [12]. Метаанализ 27 исследований подтвердил положительное влияние сока свеклы на *уменьшение жесткости артерий* (скорость пульсовой волны $-0,27$ м/с; $p=0,04$), вазоконстрикции (вазодилатация $+0,62\%$; $p=0,002$) [13], что способствует значимому снижению АД.



Пути биосинтеза NO. Показаны два маршрута образования NO. Во-первых, NO вырабатывается посредством синтетазы eNOS при окислении L-аргинина с образованием L-цитруллина. Во-вторых, NO вырабатывается при восстановлении нитратов из пищи до нитритов, а затем до NO. Нитрат восстанавливается во рту бактериями микробиома до нитрита. Нитрит, поступающий в ЖКТ, преобразуется в NO путем кислотного восстановления при участии витамина C и полифенолов. Большая часть нитрита всасывается в кровеносную систему, где он восстанавливается до NO дезоксигемоглобином, редуктазами, ксантиноксидазой, цепью переноса электронов и т. д. NO может быть преобразован обратно в нитрит и нитрат путем окисления церулоплазмином и оксигемоглобином NO biosynthesis pathways. Two routes of NO formation are shown. Firstly, NO is produced by eNOS synthetase during the oxidation of L-arginine with the formation of L-citrulline. Secondly, NO is produced during the reduction of nitrates from food to nitrites, and then to NO. Nitrate is reduced in the mouth by microbiome bacteria to nitrite. Nitrite entering the gastrointestinal tract is converted to NO by acid reduction with the participation of vitamin C and polyphenols. Most of the nitrite is absorbed into the bloodstream where it is reduced to NO by deoxyhaemoglobin, reductases, xanthine oxidase, the electron transport chain, etc. NO can be converted back to nitrite and nitrate by oxidation by ceruloplasmin and oxyhaemoglobin

Фолаты и витамин B₁₂ в гомеостазе NO

Фолаты играют важную роль в рециркуляции тетрагидроптерина (BH₄), входящего в состав NO-синтетазы. Гипергомоцистеинемия на фоне дефицита фолатов, витамина B₁₂ и витамина B₆ связана с окислительно-нитрозативным стрессом, тромбозом и хроническим воспалением, активацией макрофагов [14], резким снижением чувствительности эндотелия к NO, усилением атеросклеротических поражений сосудов головного мозга и повышением свертывания крови [15]. Курение, способствуя снижению концентрации фолатов и витамина B₁₂, повышает уровень гомоцистеина и тормозит выработку NO [16]. Эти фундаментальные факты биохимии указывают на важность фолатов и их синергиста – витамина B₁₂ – для обмена NO.

Действительно, прогрессирование эндотелиальной дисфункции при различных заболеваниях цереброваскулярной и сердечно-сосудистой систем взаимосвязано с гипергомоцистеинемией, дефицитом биосинтеза NO, фолатов и цианокобаламина [17].

В исследовании случай-контроль дотации фолиевой кислоты нормализовали транскриптом эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с СД 1-го типа. Терапия фолиевой кислотой приближала профиль экспрессии генов эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с СД 1-го типа к транскриптомному профилю здоровых контролей. Редактирование активности генов путем нормализации уровней фолатов восстанавливало чувствительность эндо-

тения сосудов к NO через факторы транскрипции ID1 и MAFF [18].

Лечение пациентов с гипергомоцистеинемией витамином B_{12} и фолатами влияет на вазодилатацию и на обмен NO. По сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с гипергомоцистеинемией наблюдались значительно более низкие средние уровни продуктов NO (нитраты, нитриты) в плазме крови ($12,1 \pm 9$ мкМ, контроль — $24,6 \pm 10$ мкМ; $p < 0,001$), ослабленный вазодилататорный ответ на пробу с ацетилхолином ($p < 0,01$). Лечение данных пациентов фолиевой кислотой (5 мг/сут, 12 мес) увеличило уровень конечных продуктов NO на 121% (95% ДИ 72–170%), а вазодилататорный ответ на ацетилхолин — на 124% (95% ДИ 36–212%) [19].

Модификации витамина B_{12} и биосинтез NO

Витамин B_{12} широко используется в неврологии в качестве противоболевого средства (особенно в сочетании с витаминами B_1 и B_6). Следует подчеркнуть, что молекула NO весьма специфично взаимодействует с кобириновым ядром различных химических вариантов витамина B_{12} . NO координируется с кобаламином (II) при всех значениях pH, а кобаламин (III) не реагирует с NO при нейтральном pH. При низком pH кобаламин (III) реагирует с NO посредством двух-этапного процесса, в котором кобаламин (III) восстанавливается до кобаламина (II). Исследования реакций с кобинамидом показали, что как кобинамид (II), так и кобинамид (III) легко реагируют с NO при всех значениях pH. Сродство кобинамида (II) к NO настолько велико, что данная химическая модификация витамина B_{12} может иметь важное биомедицинское применение в качестве сенсора NO [20].

Однако влияние витамина B_{12} на биосинтез NO практически не связано с прямым взаимодействием NO и различных модификаций витамина B_{12} , а обусловлено незаменимым участием витамина B_{12} в цикле обмена фолатов. Фармакотерапия, включающая внутривенное введение высоких доз различных форм витамина B_{12} , может быть полезной для пациентов с полиорганной патологией в критическом состоянии [21].

В эксперименте аквакобаламин, влияя на метаболизм NO у мышей, предотвращал гипотензию и снижал смертность, вызванную бактериальными липополисахаридами. Аквакобаламин (20 мг/кг внутривенно), введенный за 30 мин до липополисахаридов (16 мг/кг внутривенно), снижал 24-часовую смертность с 80 до 50%, а 96-часовую смертность — со 100 до 60%. Другая форма витамина B_{12} , цианокобаламин, снижала 24-часовую смертность с 85 до 70% [22]. Витамин B_{12} снижал вызванные трамадолом окислительный стресс, эндокринный дисбаланс, апоптоз и регулировал экспрессию NO/iNOS/NF- κ B у крыс [23].

Ранее нами было проведено сравнительное хемореактивное исследование различных форм витамина B_{12} (цианокобаламина, аквакобаламина, гептаметилового эфира цианоаквакобириновой кислоты, гептаметилового эфира дицианокобириновой кислоты и стабильного желтого корриноида). Хемонейроцитологический анализ этой группы соединений показал, что цианокобаламин и аквакобаламин могут обладать наибольшими нейропротекторными эффектами: увеличение концентрации веществ на 1 ммоль/л приводит к увеличению выживаемости нейронов на 25% [24].

Мы показали, что полусинтетическое производное витамина B_{12} (гептаметиловый эфир цианоаквакобирино-

вой кислоты) проявляет биологическую активность *in vivo* [25]. Специфическая черта этого класса соединений — формирование молекулярных сборок на интерфейсах [26–29]. Самосборка является ключевым процессом в формировании наночастиц, в том числе биоактивных соединений с улучшенными по сравнению с исходными соединениями свойствами [30, 31]. Была продемонстрирована возможность самосборки соединений в 2D- и 3D-наноструктуры, обладающие контролируемыми свойствами [32–36]. Получение подобных наночастиц лекарственных препаратов и исследование их свойств *in vitro* и *in vivo* — зарождающееся направление в наномедицине. Мы сообщили о полученных таким способом наночастицах производного витамина B_{12} (гептабутилового эфира цианоаквакобириновой кислоты) [37]. Они обладают уникальными свойствами. Помимо воспроизведения функциональных свойств комплексов витамина B_{12} с белками в живых организмах, наночастицы демонстрируют важные преимущества и по сравнению с самим витамином B_{12} . Они более эффективны в реакциях восстановления/выделения кислорода и в превращениях в другие формы. Такие наночастицы могут стать альтернативной формой лекарственных средств, широко используемых в медицине (в частности, витамина B_{12}).

Недавно нами были продемонстрированы первый пример формирования подобных наночастиц в белковых наноносителях и нейропротекторная активность *in vivo* этой собственной наноформы препарата [38]. Изучено влияние инкапсулированных препаратов на характер и тяжесть первично-генерализованных судорог у крыс, вызванных фармакотоксикантом тиосемикарбазидом. Наилучшее влияние инкапсуляции на эффективность препаратов было достигнуто в случае производного витамина B_{12} , сформировавшего наночастицы, биодоступность которого как нейропротектора не изменилась при введении в частицы бычьего сывороточного альбумина, т. е. при введении этого препарата в свободной форме и в наноформе выжило 33% животных. Без введения препаратов выживших крыс не наблюдалось.

Проведено экспериментальное исследование, указывающее на то, что нейропротекторные свойства производных витамина B_{12} могут быть связаны с функцией фолатов и осуществляться при участии NO. Так, были показаны нейропротекторные эффекты производного витамина B_{12} метилкобаламина при использовании клеточной модели глутаматного стресса на кортикальных нейронах. Цитотоксичность глутамата также предотвращалась воздействием S-аденозилметионина, который образуется в метаболическом пути метаболизма фолат/ B_{12} / B_6 . Воздействие метилкобаламина и S-аденозилметионина также подавляло цитотоксичность, вызванную нитропруссидом, который вмешивается в физиологический гомеостаз NO [39].

Другие витамины группы B

Как было отмечено выше, витамин B_2 (рибофлавин) необходим для биосинтеза двух коферментов NO-синтетазы: ФАД и ФМН. В клиническом исследовании беременных ($n=154$) дефицит рибофлавина был связан с повышенным риском преэклампсии. В группе беременных с дефицитом рибофлавина значительно чаще встречались случаи преэклампсии (29%), чем в группе с достаточным количеством рибофлавина (8%; $p < 0,001$) [40].

Тиаминпирофосфат (витамин В₁) участвует в регуляции синтеза NO в эндотелиоцитах. В клетках тиамин фосфорилируется тиаминпирофосфокиназой и превращается в активную форму витамина В₁ – тиаминпирофосфат. Экзогенное введение тиаминпирофосфата влияет на активность митохондрий и биосинтез NO [41].

Продemonстрирован NO-зависимый нейропротекторный потенциал **витамина В₇ (биотина)** в высоких дозах (100 мг/сут) в контексте торможения прогрессирования рассеянного склероза. Эффект биотина связан с противовоспалительным действием и со стимуляцией активности растворимой гуанилатциклазы (синтезирует циклический гуанозинмонофосфат – цГМФ) при участии NO [42].

Витамины-антиоксиданты

Избыток активных форм кислорода может адсорбироваться витаминами-антиоксидантами. Исследования показывают, что аскорбиновая кислота (также известная как аскорбат или витамин С) может восстанавливать радикал ВН₃ до ВН₄, предотвращая реакцию радикала ВН₃ с другими свободными радикалами (в частности, супероксидом и пероксинитритом) [43].

Витамин С повышает чувствительность к NO эндотелия сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца, гиперхолестеринемией, гипергомоцистеинемией и инсулинорезистентностью [44]. Витамин С повышает биодоступность NO с участием тетрагидробиоптерина (ВН₄), фолат-зависимого кофактора эндотелиальной eNOS [45].

Витамин Е – жирорастворимый антиоксидантный витамин. Окисленный липопротеин низкой плотности стимулирует эндотелиальные клетки к производству воспалительных маркеров, оказывает цитотоксическое действие на эндотелиальные клетки, подавляет подвижность тканевых макрофагов и ингибирует вазодилатацию, вызванную NO. Витамин Е противодействует этим процессам и предотвращает образование атеросклеротических бляшек [46]. Витамин Е (200 МЕ/сут, 27 нед) у пациентов 20–60 лет с начальной формой артериальной гипертензии снижал систолическое (на 24%; плацебо – на 1,6%) и диастолическое АД (на 12,5%; плацебо – на 6,2%) путем регуляции секреции NO [47].

Витамин D₃, генерация NO и эндотелий

В эндотелиоцитах витамин D₃ регулирует синтез NO, воздействуя на активность eNOS. Дефицит витамина D₃ приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, окислительному стрессу и дисрегуляции биосинтеза NO [48]. Витамин D₃ противодействует формированию активных форм кислорода и улучшает антиоксидантную способность, усиливая активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы и др.) и снижая уровни медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли α, интерлейкинов 1β и 6), в том числе посредством ингибирования каскада ядерного фактора κB (NF-κB) [49].

Витамин А

Витамин А необходим для биосинтеза зрительного пигмента родопсина и способствует профилактике ретинопатии при СД 2-го типа и тяжелом гиповитаминозе А [50]. Тяжелый дефицит витамина А вызывает так называемую «куриную слепоту» (известную еще древним египтянам

и грекам), язвы и дефекты эпителия роговицы глаза. Рандомизированные исследования продемонстрировали выраженную эффективность добавления витамина А в отношении снижения детской смертности [51].

Дефицит витамина А усиливает воспалительные реакции, тем самым усугубляя эндотелиальную дисфункцию и снижая выработку NO в эндотелии сосудов [52]. Эффект ингаляционной терапии NO у недоношенных новорожденных (масса тела при рождении 500–1250 г) с дыхательной недостаточностью, находящихся на искусственной вентиляции легких (n=793), может быть улучшен путем добавления витамина А. По сравнению только с ингаляциями NO, комбинированная терапия (ингаляции NO и прием витамина А) способствовала значимому снижению бронхолегочной дисплазии (p=0,01) и улучшению индекса психомоторного развития (по шкале Бейли II) в возрасте 1 года [53].

Следует отметить, что у детей чувствительность организма к NO максимальна. Дети отвечают на маленькие дозы NO при ингаляции, в то время как взрослым требуется увеличение дозы в два-три раза; особенно высокие дозы необходимо назначать больным с СД. Индивидуальное титрование дозы NO по данным циркуляции крови в микрососудистом русле (капилляроскопия) является перспективным направлением диагностики динамики терапии пациентов с гиперкапнической формой дыхательной недостаточности и признаками вторичной легочной артериальной гипертензии. Подбор дозы NO, осуществляемый таким образом, повышает эффективность лечения дыхательной недостаточности за счет использования положительного давления в дыхательных путях, улучшения транспорта кислорода и его утилизации, способствуя уменьшению проявлений сердечно-легочной недостаточности и повышению толерантности к физической нагрузке [54].

Для неинвазивного контроля содержания NO в организме могут использоваться тест-полоски для оценки содержания NO в слюне в течение 1 мин. По использованию данные тест-системы сходны с лакмусовой бумагой, позволяющей определять pH по цвету. Слюна собирается утром после пробуждения или через 1–2 ч после еды, полоска погружается в слюну, выдерживается 10–20 с, после чего цвет полоски сравнивается с таблицей цветов. Несколько производителей уже освоили данную технологию контроля NO и достигли чувствительности данного теста, превышающей 90% [55, 56].

Магний, кальций, NO и эндотелий

Потребление **магния** с пищей (зеленолистные растения, водоросли хлореллы) повышают уровень магния и NO в крови и соответствуют снижению: 1) сосудистого риска по Фрамингемской шкале; 2) толщины комплекса интима–медиа сонной артерии; 3) смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Достаточная внеклеточная концентрация магния способствует устранению эндотелиальной дисфункции посредством увеличения продукции NO [57], NO-зависимой вазодилатации и других молекулярных механизмов (ингибирование NMDA-рецепторов, кальциевых каналов N-типа, высвобождения катехоламинов из симпатических нервных синапсов, калийсберегающих свойств магния и т. д.). Уровни магния в сыворотке крови связаны с фракционным выдыхаемым NO у пациентов с хронической астмой и ХОБЛ [58].

Уровень диетарного потребления **кальция** влияет на выработку NO: кальций входит в состав кальмодулина, взаимодействующего с eNOS. Дотации кальция беременным (2 г/сут) снижали риск гипертензии беременных на фоне повышения уровня синтеза NO в эндотелиоцитах [59].

Участие микробиома в выработке NO

Как было отмечено выше, биодоступность NO повышается при участии определенных родов бактерий микробиома полости рта, восстанавливающих нитрат до нитрита, а затем до NO. Взаимосвязь между микробиомом полости рта и биодоступностью NO изучалась после добавления нитрата (12 ммоль/д) у молодых (18–22 лет) и пожилых (70–79 лет) участников (n=18). Прием нитратов изменял микробиом слюны по сравнению с плацебо, увеличивая относительное количество *Proteobacteria* (+225%) и уменьшая относительное количество *Bacteroidetes* (-46%; p<0,05). После добавления нитрата относительное количество *Rothia* (+127%) и *Neisseria* (+351%) было выше, а *Prevotella* (-60%) и *Veillonella* (-65%) — ниже, чем в условиях плацебо (во всех случаях p<0,05). Дотации нитрата увеличили концентрацию NO₂⁻ в плазме и снизили системное артериальное давление у пожилых (70–79 лет), но не у молодых (18–22 года) участников. Высокая численность *Rothia* и *Neisseria* и низкая численность *Prevotella* и *Veillonella* коррелировали с большим увеличением уровня NO₂⁻ в плазме в ответ на дотации нитрата [60].

Метаанализ 12 клинических исследований (n=894) подтвердил, что лечебные пробиотические штаммы бактерий и вещества-пребиотики влияют на выработку NO и могут быть использованы в профилактике сосудистых осложнений гестационного диабета. Прием пробиотиков/пребиотиков увеличивал выработку NO (+2,31; 95% ДИ 0,91–3,70), общую антиоксидантную емкость крови (+0,74; 95% ДИ 0,21–1,27), снижал уровни высокочувствительного С-реактивного белка (-1,23; 95% ДИ от -1,97 до -0,49) и липопротеинов очень низкой плотности (-5,0; 95% ДИ от -8,3 до -1,8) [61].

Среди дополнительных диетарных факторов, влияющих на обмен NO, следует также отметить гипонатрие-

мию — распространенное нарушение электролитного баланса, ассоциированное с более тяжелым течением заживления переломов, остеопорозом, нейрокогнитивными нарушениями и нейropsychическими проявлениями. Сниженные внеклеточные концентрации натрия подавляют экспрессию гена синтетазы *Nos2* и тормозят продукцию NO микроглией. И наоборот, коррекция низких концентраций натрия значительно увеличивает продукцию NO [62]. Следует отметить, что при лечении хронической гипонатриемии слишком быстрая коррекция дефицита натрия может вызвать синдром осмотической демиелинизации — центральное демиелинизирующее заболевание, которое также связано с неврологической заболеваемостью и смертностью [63, 64].

Заключение

Необходимость поддержки биосинтеза NO при цереброваскулярной патологии, особенно у пациентов пожилого возраста, обуславливает важность включения в терапию пациента особой нутритивной составляющей. Действительно, обеспеченность организма NO зависит от качества питания. При этом если раньше считалось, что диетическая коррекция биосинтеза NO зависит только от приема аминокислоты аргинина, то в настоящее время стало очевидным, что ряд витаминов (А, С, Е, D₃, фолаты, В₁, В₂, В₆, В₇ и В₁₂) принимают непосредственное участие в поддержании эндотелиального биосинтеза NO. Перспективно исследование эффектов различных модификаций витамина В₁₂, включая полусинтетические, на обмен азота, оксидативный и нитрозативный стресс и на сохранность различных органов животных в условиях оксидативно-нитрозативного стресса. Особый интерес представляют разрабатываемые в настоящее время наноформы этих соединений. Следует подчеркнуть особую роль таких NO-продуцентов, как зеленые салаты, водоросль хлорелла, свекла, морковь и ряд пробиотических штаммов бактерий, которые позволяют эффективно усваивать нитраты из этих продуктов. Поддерживая эндотелиальную функцию, такое питание будет тормозить развитие хронической ишемии мозга, артериальной гипертензии и, в целом, полиорганной патологии, связанной со старением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307–21. doi: 10.1016/j.ccc.2019.12.009
2. Сарвилина ИВ, Громова ОА, Наумов АВ. Патобиохимические пути развития редокс-дисбаланса при неврологических долгосрочных эффектах COVID-19 и роль хондроитина сульфата в восстановлении редокс-статуса. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(5):109–15. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-109-115 [Sarvilina IV, Gromova OA, Naumov AV. Pathobiobiochemical pathways of redox imbalance in the neurological long-term effects of COVID-19 and the role of chondroitin sulfate in the redox status restoration. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(5):109–15. doi: 10.14412/2074-2711-2021-5-109-115 (In Russ.)].
3. Старчина ЮА, Гришина ДА, Соколов ЕА, Парфенов ВА. Применение ингаляционно-го оксида азота (аппарат «Тианокс») у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):64–70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70 [Starchina YuA, Grishina DA, Sokolov EA, Parfenov VA. The use of inhaled nitric oxide (Tianox device) in patients with moderate cognitive impairment. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):64–70. doi: 10.14412/2074-2711-2023-6-64-70 (In Russ.)].
4. Торшин ИЮ, Громова ОА, Нечаева ГИ и др. Систематический анализ молекулярно-биологических механизмов поддержки хондроитина сульфатом метаболизма соединительной ткани. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021;13(1):154–62. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162 [Torshin IYu, Gromova OA, Nechaeva GI, et al. Systematic analysis of molecular biological mechanisms for supporting connective tissue metabolism with chondroitin sulfate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1):154–62. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-154-162 (In Russ.)].
5. Mariotti F. Arginine supplementation and cardiometabolic risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2020 Jan;23(1):29–34. doi: 10.1097/MCO.0000000000000612
6. Abuzayan I, Turner SW. Changes in exhaled nitric oxide after ingestion of L-arginine in children: a pilot study. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Mar;45(3):236–40. doi: 10.1002/ppul.21110

7. Zinellu A, Mangoni AA. Arginine, Transsulfuration, and Folic Acid Pathway Metabolomics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells*. 2023 Aug 30;12(17):2180. doi: 10.3390/cells12172180
8. Durante W, Johnson FK, Johnson RA. Arginase: a critical regulator of nitric oxide synthesis and vascular function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Sep;34(9):906-11. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04638.x
9. Sotgia S, Mangoni AA, Zoroddu S, et al. Higher scores of the Kessler Psychological Distress Scale (K10) are associated with lower serum ergothioneine and higher serum asymmetric dimethyl-L-arginine concentrations in a cohort of middle-aged and older adults. *Clin Nutr ESPEN*. 2024 Sep 28;64:107-13. doi: 10.1016/j.clnesp.2024.09.023. Epub ahead of print.
10. Ivy JL. Inorganic Nitrate Supplementation for Cardiovascular Health. *Methodist Deabakey Cardiovasc J*. 2019 Jul-Sep;15(3):200-6. doi: 10.14797/mdcj-15-3-200
11. Rajendra A, Bondonno NP, Zhong L, et al. Plant but not animal sourced nitrate intake is associated with lower dementia-related mortality in the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study. *Front Nutr*. 2024 Aug 21;11:1327042. doi: 10.3389/fnut.2024.1327042
12. Bonilla Ocampo DA, Paipilla AF, Marin E, et al. Dietary Nitrate from Beetroot Juice for Hypertension: A Systematic Review. *Biomolecules*. 2018 Nov 2;8(4):134. doi: 10.3390/biom8040134
13. Bahrami LS, Arabi SM, Feizy Z, Rezvani R. The effect of beetroot inorganic nitrate supplementation on cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-regression of randomized controlled trials. *Nitric Oxide*. 2021 Oct 1;115:8-22. doi: 10.1016/j.niox.2021.06.002. Epub 2021 Jun 11.
14. Kolb AF, Petrie L. Folate deficiency enhances the inflammatory response of macrophages. *Mol Immunol*. 2013 Jun;54(2):164-72. doi: 10.1016/j.molimm.2012.11.012. Epub 2012 Dec 29.
15. Haloul M, Vinjamuri SJ, Naquiallah D, et al. Hyperhomocysteinemia and Low Folate and Vitamin B₁₂ Are Associated with Vascular Dysfunction and Impaired Nitric Oxide Sensitivity in Morbidly Obese Patients. *Nutrients*. 2020 Jul 7;12(7):2014. doi: 10.3390/nu12072014
16. Ozerol E, Ozerol I, Gökdeniz R, et al. Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamin B₁₂, and nitric oxide in pregnancy: a preliminary study. *Fetal Diagn Ther*. 2004 Mar-Apr;19(2):145-8. doi: 10.1159/000075139
17. Stanger O, Weger M. Interactions of homocysteine, nitric oxide, folate and radicals in the progressively damaged endothelium. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Nov;41(11):1444-54. doi: 10.1515/CCLM.2003.222
18. Van Oostrom O, de Kleijn DP, Fledderus JO, et al. Folic acid supplementation normalizes the endothelial progenitor cell transcriptome of patients with type 1 diabetes: a case-control pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2009 Aug 25;8:47. doi: 10.1186/1475-2840-8-47
19. Holven KB, Holm T, Aukrust P, et al. Effect of folic acid treatment on endothelium-dependent vasodilation and nitric oxide-derived end products in hyperhomocysteinemic subjects. *Am J Med*. 2001 May;110(7):536-42. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00696-9
20. Sharma VS, Pilz RB, Boss GR, Magde D. Reactions of nitric oxide with vitamin B₁₂ and its precursor, cobinamide. *Biochemistry*. 2003 Jul 29;42(29):8900-8. doi: 10.1021/bi034469t
21. Manzanares W, Hardy G. Vitamin B₁₂: the forgotten micronutrient for critical care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Nov;13(6):662-8. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833d3fae
22. Greenberg SS, Xie J, Zatarain JM, et al. Hydroxocobalamin (vitamin B_{12a}) prevents and reverses endotoxin-induced hypotension and mortality in rodents: role of nitric oxide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995 Apr;273(1):257-65.
23. Adelakun SA, Ukwanya VO, Akintunde OW. Vitamin B₁₂ ameliorate Tramadol-induced oxidative stress, endocrine imbalance, apoptosis and NO/iNOS/NF- κ B expression in Sprague Dawley rats through regulatory mechanism in the pituitary-gonadal axis. *Tissue Cell*. 2022 Feb;74:101697. doi: 10.1016/j.tice.2021.101697. Epub 2021 Nov 25.
24. Gromova OA, Torshin IYu, Maiorova LA, et al. Bioinformatic and chemoneurocytological analysis of the pharmacological properties of vitamin B₁₂ and some of its derivatives. *J Porphyrins Phthalocyanines*. 2021;25(9):835-42. doi: 10.1142/S1088424621500644
25. Gromova OA, Maiorova LA, Salnikov DS, et al. Vitamin B₁₂ hydrophobic derivative exhibits bioactivity: biomedical and photophysical study. *BioNanoScience*. 2022;12:74-82. doi: 10.1007/s12668-021-00916-4
26. Vu TT, Maiorova LA, Berezin DB, Koifman OI. Formation and study of nanostructured M-monolayers and LS-films of triphenylcorrole. *Macroheterocycles*. (2016);9:73-9. doi: 10.6060/mhc151205m
27. Maiorova LA, Kobayashi N, Zyblov SV, et al. Magnesium Porphine Supermolecules and Two-Dimensional Nanoaggregates Formed Using the Langmuir-Schaefer Technique. *Langmuir*. 2018 Aug 7;34(31):9322-9. doi: 10.1021/acs.langmuir.8b00905. Epub 2018 Jul 26.
28. Valkova LA, Shabyshev LS, Borovkov NYu, et al. Supramolecular assembly formation in monolayers of tert-butyl substituted copper Phthalocyanine and Tetrabenzotriazaporphin. *J Incl Phenom Macrocycl Chem*. 1999;35:243-9. doi: 10.1023/A:1008147031935
29. Maiorova LA, Koifman OI, Burmistrov VA, et al. 2D M-nanoaggregates in Langmuir layers of calamite mesogen. *Protect Metals Phys Chem Surf*. 2015;51:85-92. doi: 10.1134/S2070205115010074
30. Ariga K, Nishikawa M, Mori T, et al. Self-assembly as a key player for materials nanoarchitectonics. *Sci Technol Adv Mater*. 2019;20:51-95. doi: 10.1080/14686996.2018.1553108
31. Valkova L, Borovkov N, Pisani M, et al. Some features of the molecular assembly of copper porphyrines. *Mater Sci Engin*. 2002;22(2):167-70. doi: 10.1016/S0928-4931(02)00166-2
32. Valkova LA, Glibin AS, Valli L. Quantitative analysis of compression isotherms of fullerene C60 Langmuir layers. *Colloid J*. 2008;70:6-11. doi: 10.1134/S1061933X0801002X
33. Valkova L, Menelle A, Borovkov N, et al. Small-angle X-ray scattering and neutron reflectivity studies of Langmuir-Blodgett films of copper tetra-tert-butyl-azaporphyrines. *J Appl Crystallogr*. 2003;36:758-62. doi: 10.1107/S0021889803004965
34. Valkova L, Betrencourt C, Hochapfel A, et al. Monolayer study of monensin and lasalocid in the gas state. *Mol Cryst Liq Cryst Sci Technol*. 1996;287:269-73. doi: 10.1080/10587259608038763
35. Karlyuk MV, Krygin YuYu, Maiorova LA, et al. Formation of two-dimensional (M) and three-dimensional (V) nanoaggregates of substituted cobalt porphyrin in the Langmuir layers and Langmuir-Schaefer films. *Russ Chem Bull*. 2013;62:471-9. doi: 10.1007/s11172-013-0066-5
36. Kharitonova NV, Maiorova LA, Koifman OI. Aggregation behavior of unsubstituted magnesium porphyrine in monolayers at air-water interface and in Langmuir-Schaefer films. *J Porphyr Phthalocyanines*. 2018;22:509-20. doi: 10.1142/S1088424618500505
37. Maiorova L, Kobayashi N, Salnikov D, et al. Supermolecular nanoentities of vitamin B₁₂ derivative as a link in the evolution of the parent molecules during self-assembly at the air-water interface. *Langmuir*. 2023;39:3246-54. doi: 10.1021/acs.langmuir.2c02964
38. Maiorova LA, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Nanoparticles of nucleotide-free analogue of vitamin B₁₂ formed in protein nanocarriers and their neuroprotective activity *in vivo*. *Colloids Surf B: Biointerfaces*. 2024;244:114165. doi: 10.1016/j.colsurfb.2024.114165
39. Akaike A, Tamura Y, Sato Y, Yokota T. Protective effects of a vitamin B₁₂ analog, methylcobalamin, against glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol*. 1993 Sep 7;241(1):1-6. doi: 10.1016/0014-2999(93)90925-8
40. Wacker J, Frühauf J, Schulz M, et al. Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2000 Jul;96(1):38-44. doi: 10.1016/s0029-7844(00)00847-4
41. Alcazar-Leyva S, Alvarado-Vasquez N. Could thiamine pyrophosphate be a regulator of the nitric oxide synthesis in the endothelial cell of diabetic patients? *Med Hypotheses*. 2011 May;76(5):629-31. doi: 10.1016/j.mehy.2011.01.015. Epub 2011 Feb 1.

42. McCarty MF, DiNicolantonio JJ. Neuroprotective potential of high-dose biotin. *Med Hypotheses*. 2017 Nov;109:145-9. doi: 10.1016/j.mehy.2017.10.012. Epub 2017 Oct 16.
43. Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 2003 Jun 20;278(25):22546-54. doi: 10.1074/jbc.M302227200. Epub 2003 Apr 10.
44. Frei B. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999 Dec;222(3):196-204. doi: 10.1046/j.1525-1373.1999.d01-136.x
45. Mortensen A, Lykkesfeldt J. Does vitamin C enhance nitric oxide bioavailability in a tetrahydrobiopterin-dependent manner? *In vitro, in vivo and clinical studies*. *Nitric Oxide*. 2014 Jan 30;36:51-7. doi: 10.1016/j.niox.2013.12.001. Epub 2013 Dec 9.
46. Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease. *Am J Ther*. 2010 May-Jun;17(3):e56-65. doi: 10.1097/MJT.0b013e31819cdc9a
47. Boshtam M, Rafiei M, Sadeghi K, Sarraf-Zadegan N. Vitamin E can reduce blood pressure in mild hypertensives. *Int J Vitam Nutr Res*. 2002 Oct;72(5):309-14. doi: 10.1024/0300-9831.72.5.309
48. De la Guia-Galipienso F, Martinez-Ferran M, Vallecillo N, et al. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2946-57. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025. Epub 2020 Dec 29.
49. Kim DH, Meza CA, Clarke H, et al. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*. 2020 Feb 22;12(2):575. doi: 10.3390/nu12020575
50. Shi J, Caldwell J, Sheck L, et al. Optic neuropathy from hypovitaminosis A in a series of children with severe dietary restrictions. *J Paediatr Child Health*. 2024 Oct;60(10):516-25. doi: 10.1111/jpc.16624. Epub 2024 Jul 25.
51. Lanska DJ. Chapter 29: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: overview and fat-soluble vitamin A. *Handb Clin Neurol*. 2010;95:435-44. doi: 10.1016/S0072-9752(08)02129-5
52. Wiedermann U, Chen XJ, EnerbKck L, et al. Vitamin A deficiency increases inflammatory responses. *Scand J Immunol*. 1996 Dec;44(6):578-84. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-351.x
53. Gadhia MM, Cutter GR, Abman SH, Kinsella JP. Effects of early inhaled nitric oxide therapy and vitamin A supplementation on the risk for bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with respiratory failure. *J Pediatr*. 2014 Apr;164(4):744-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.11.040. Epub 2013 Dec 31.
54. Чучалин АГ, Шогенова ЛВ, Селемир ВД и др. Способ лечения гиперкапнической дыхательной недостаточности с признаками вторичной легочной артериальной гипертензии. Патент РФ RU2806575C1, Заявка 2023104384 от 27.02.2023. [Chuchalin AG, Shogenova LV, Selemir VD, et al. Method for the treatment of hypercapnic respiratory failure with signs of secondary pulmonary arterial hypertension. Russian Federation Patent RU2806575C1, Application 2023104384 dated 02.27.2023 (In Russ.)].
55. Nitric Oxide Test Strips. Available at: <https://berkeleylife.com/products/nitric-oxide-test-strips/> (accessed 11.09.2024).
56. Available at: https://aliexpress.ru/item/1005005968674251.html?utm_referrer=https://www.google.com/&sku_id=12000035098155275 (accessed 11.09.2024).
57. Banjanin N, Belojevic G. Relationship of dietary magnesium intake and serum magnesium with hypertension: a review. *Magnes Res*. 2021 Nov 1;34(4):166-71. doi: 10.1684/mrh.2021.0492
58. Ye M, Li Q, Xiao L, Zheng Z. Serum Magnesium and Fractional Exhaled Nitric Oxide in Relation to the Severity in Asthma-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap. *Biol Trace Elem Res*. 2021 May;199(5):1771-7. doi: 10.1007/s12011-020-02314-5. Epub 2020 Sep 18.
59. Lopez-Jaramillo P. Calcium, nitric oxide, and preeclampsia. *Semin Perinatol*. 2000 Feb;24(1):33-6. doi: 10.1016/s0146-0005(00)80052-x
60. Vanhatalo A, Blackwell JR, L'Heureux JE, et al. Nitrate-responsive oral microbiome modulates nitric oxide homeostasis and blood pressure in humans. *Free Radic Biol Med*. 2018 Aug 20;124:21-30. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.05.078. Epub 2018 May 25.
61. Zhou L, Ding C, Wu J, et al. Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2021 Dec;15(6):937-47. doi: 10.1016/j.pcd.2021.08.005. Epub 2021 Aug 18.
62. Fujisawa H, Watanabe T, Komine O, et al. Prolonged extracellular low sodium concentrations and subsequent their rapid correction modulate nitric oxide production dependent on NFAT5 in microglia. *Free Radic Biol Med*. 2024 Oct;223:458-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.08.019. Epub 2024 Aug 21.
63. Fuse S, Fujisawa H, Murao N, et al. Effects of hypernatremia on the microglia. *Peptides*. 2024 Sep;179:171267. doi: 10.1016/j.peptides.2024.171267. Epub 2024 Jun 20.
64. Wang L, Lu D, Wang X, et al. The effects of nitric oxide in Alzheimer's disease. *Med Gas Res*. 2024 Dec 1;14(4):186-91. doi: 10.4103/2045-9912.385939. Epub 2023 Sep 17.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

05.08.2024/11.11.2024/12.11.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 20-12-00175-п на базе ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет». Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 20-12-00175-p and conducted in “Ivanovo State University of Chemical Technology”. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Торшин И.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Громова О.А. <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Чучалин А. Г. <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>

Майорова Л.А. <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>