

УДК 616.314.17-008.64-092:612.015.33

*В.М. Зубачик, Н.В. Яричківська***РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ В ГОМЕОСТАЗІ ТКАНИН ПАРОДОНТА  
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**Резюме.** У статті наведені та узагальнені відомості про сучасний стан проблеми оксиду азоту у світовій медичній практиці. За результатами даних наукових джерел, автори висвітлюють питання вивчення оксиду азоту та нітросполук у біологічних об'єктах, механізми їх участі в біохімічних процесах тканин організму. Проте отримані результати вказують, що як у закордонних, так і вітчизняних наукових працях є лише поодинокі

дослідження, які вивчають вплив оксиду азоту на розвиток та перебіг захворювань тканин порожнини рота. Тому актуальним постає питання вивчення властивостей оксиду азоту та його значення в гомеостазі тканин пародонта.

**Ключові слова:** оксид азоту, нітросполуки, гомеостаз, пародонтит.

**Вступ.** З ідентифікацією в 1987 році оксиду азоту (NO) в ендотеліальних клітинах і макрофагах, як чинника розслаблення судин [10, 24], розпочався інтенсивний процес його вивчення в біологічних об'єктах. Біомаркери – речовини, які дають можливість об'єктивно оцінити як показники нормальних біологічних і патологічних процесів, так фармакологічну відповідь на терапевтичне втручання. NO являє собою газоподібний вільний радикал із коротким біологічним періодом напіврозпаду, який є шкідливою хімічною речовиною в атмосфері, але в невеликих контрольованих концентраціях в організмі він діє як фізіологічний чи патофізіологічний посередник і відіграє важливу роль у біологічних системах [3]. В організмі NO продукується групою ізоферментів NO-синтаз (NOS), двома конститутивними – нейрональною (nNOS) і ендотеліальною (eNOS), а також індукційною (iNOS), кожна з яких має свої особливості як за механізмом дії, так і за біологічним значенням. Ізоформи NOS є діоксигеназами, які використовують кисень і NADPH для трансформації L-аргініну та L-цитруліну в NO. Усі три ізоформи мають подібну молекулярну структуру і потребують наявності тіолатзв'язаного гему, NADPH, флавінаденіндинуклеотиду (ФАД), флавінмононуклеотиду (ФМН), 5,6,7,8-тетрагідробіоптерину і, можливо, глутатіону [4]. Ендотеліальна та нейрональна NOS продукують невелику кількість NO впродовж декількох секунд після будь-якої стимуляції їх рецепторів, що викликає підвищення концентрації внутрішньоклітинного  $Ca^{2+}$ . NO, утворений nNOS і eNOS, забезпечує нейропередачу в нітритергічних нейронах, релаксацію кровоносних судин і гладеньком'язових органів, гальмування адгезії та агрегації циркулюючих клітин крові, регуляцію синтезу і секреції гормонів [24]. На відміну від конститутивних ізоформ NOS, iNOS не потребує підвищення концентрації  $Ca^{2+}$  для ініціювання активності і виробляє велику кількість NO протягом тривалого періоду часу. Індукція iNOS в імунних (макрофагах, нейтрофілах), ендотеліальних, гладеньком'язових і інших клітинах може бути ініційована запальними цитокінами – інтерферо-

ном  $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), фактором некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ) чи інтерлейкіном-1 (ІЛ-1) [4, 8, 13, 20]. Однак найбільш признаним індуктором є ліпополісахариди (ЛПС) або ендотоксини. Основною функцією NO, що продукується iNOS, є участь в імунних процесах, включаючи антипатогенні реакції, неспецифічну цитотоксичність, протипухлинний захист, відторгнення трансплантата та інше [10, 23]. Необхідним компонентом утворення NO в окиснювальних реакціях конститутивними синтетазами є іони кальцію, а у відновних реакціях метаболічного ацидозу та гіпоксії надлишкова кількість відновних еквівалентів – НАД(Ф)ХН і тіолів. Редуктазні механізми мають не менш важливе значення порівняно з NO-синтетазною реакцією для утворення NO, а активність редуктазних реакцій утворенням NO на три порядки вищі порівняно з окиснювальною NO-синтетазною реакцією [20, 24, 26].

**Мета роботи.** На основі даних літератури дослідити біохімічні особливості NO та його вплив на гомеостаз тканин пародонта.

**Аналіз даних літератури.** Дослідженнями останніх років стверджено, що NO відіграє важливу біорегуляторну роль у регуляції місцевого тону судин і системних гемодинамічних реакцій, реалізації імунної відповіді, нейротропних ефектів [6-8, 12, 13, 27, 28]. Ізоформи NOS є продуктами різних генів і їм приписують різні функції, поділ на індукційний і конститутивний синтез NO є умовним, тому що вони утворюють один продукт – молекулу NO, яка легко дифундує крізь мембрани клітин і не потребує рецепторів для реалізації своїх ефектів. Баланс між фізіологічними, регуляторними і/або цитотоксичними властивостями значною мірою зумовлений локальною концентрацією NO, а також оксидантним статусом тканин, в яких синтезується і реалізує свої ефекти NO [1, 5, 18].

Порушення метаболізму NO відіграє важливу роль у дисфункції ендотелію. При зменшенні синтезу NO проходить спазм судин, активація агрегації тромбоцитів і їх адгезія на стінках судин, крайове стояння лейкоцитів біля ендотелію, лімфоїдна інфільтрація інтими, які призводять до розвитку активного запалення. У той же час надлишкове накопичення NO викликає дилатацію

судин. У судинній гладеньком'язовій тканині NO здійснює свою дію через активацію розчинної гуанілатциклази, зв'язуючись з активним центром гему. Підвищення внутрішньоклітинного рівня циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) забезпечує вазодилатацію й інші регуляторні функції NO [7, 13, 28].

Молекули, що утворюються при активації індукцибельного ланцюга синтезу NO, можуть взаємодіяти з численними білками та ферментами, важливими для виживання клітин і передачі сигналів. Вони включають молекули, задіяні в передачу цитокінового сигналу, такі, як JAK- і STAT-білки, шлях NF $\kappa$ B/I $\kappa$ B, а також MAPK, деякі G-білки і фактори транскрипції. Саме нітрозолування цистеїну в цих білках може призвести до їх активації або інактивації. Один із краще всього охарактеризованих механізмів, за допомогою яких NO стимулює імунну відповідь, є S-нітрозолування Цис-118 мономерного G-протеїну Ras, який здійснює цикл між неактивним гуанозиндифосфатзв'язаним і гуанозинтрифосфатзв'язаним станом, стимулює численну кількість клітинних процесів, включаючи проліферацію лімфоцитів і продукцію цитокінів [1, 5, 11, 17, 20].

Основними реактивними формами NO, які при надлишковому синтезі або вступі в реакцію із супероксидним аніон-радикалом призводять до стану нітрузоактивного та оксидативного стресу, є діазоттриоксид і пероксинітрид. Останній опосередкує цитотоксичні ефекти NO, є інгібітором мітохондральних функцій і прооксидантом, ушкоджує ліпіди, білки, ДНК.

Система L-аргінін/NO-синтази/нітрогену оксид (NO). Амінокислота L-аргінін бере участь у багатьох фізіологічних процесах, зокрема підтриманні балансу азоту, регуляції імунної відповіді, антигіпертензивній, апоптичній та антипроліферативній діях, а також є субстратом для ферментативної діяльності NO-синтази, що призводить до синтезу потужного вазодилатора NO [16, 17, 25]. Експресія аргінази 1, що здатна вичерпувати аргінін із навколишнього середовища і пригнічувати аргінін залежні функції, виявлена в мієлоїдних клітинах, які були названі мієлоїдними супресорними клітинами (МСК). За відсутності мієлоїдної стимуляції мієлоїдні клітини не експресують ні iNOS, ні аргіназу 1 [14]. Тільки після стимуляції, яка значно збільшує експресію високоафінних транспортерів катіонних амінокислот і, відповідно, транспорт аргініну в мієлоїдну клітину, використання аргініну МСК різко зростає.

Значимість МСК-залежного вичерпування аргініну для регуляції імунних функцій підтверджується даними при вираженому тропізмі МСК до Т-лімфоцитів і тісній взаємодії двох типів клітин. Відомо, що Т-лімфоцитам потрібна наявність аргініну для багатьох ключових біологічних процесів, включаючи проліферацію, експресію репторного комплексу Т-клітин. На моделях раку і травми продемонстровано, що МСК інгібує Т-клітинну проліферацію і продукцію ІЛ-2 [8, 15,

19, 21]. Порушені Т-лімфоцитарні функції, зумовлені активністю МСК, відновлюються при відновленні аргініну або блокаді аргінази. Отже, через вичерпування аргініну клітини, експресуючи аргіназу 1, можуть виконувати унікальну роль, регулюючи як мінімум два важливих біологічних процеси: продукцію NO і Т-лімфоцитарну функцію. У той же час патологічна продукція аргінази 1 у МСК може викликати таке зниження доступності аргініну, яке ставить під загрозу Т-лімфоцитарну функцію і продукцію NO, що призводить до збільшеного сприйняття інфекції. Аргінін здійснює позитивний вплив на стан імунітету і забезпечує адекватне загоювання ран; ефекти аргініну по відношенню до імунітету значною мірою опосередковані його перетворенням у NO.

Синтезований NO відноситься до факторів антимікробного захисту, тому що знищує віруси, бактерії, гриби, найпростіші чи призупиняє їх ріст [8, 14, 21]. NO, синтезований імунологічно чи хімічно активованими макрофагами, знищує мікроорганізми, нітролізує макромолекули. Хоча ефекти NO, продукованими конститутивною та iNOS, здаються принципово відмінними, вважають, що NO виконує регуляторні та сигналтрансіндукуючі функції переважно шляхом ковалентної модифікації сірки цистеїну (Цис) білків з утворенням S-нітрозотелів (SNO). Положення Цис між аспарагіном (кислота) і гістидином (основа) роблять його доступним для S-нітрозолування у багатьох білках (включаючи гемоглобін) [8, 12, 17]. S-нітрозолування розглядають як NO-зв'язану функцію, задіяну в проліферацію, диференціацію та апоптоз макрофагів, тимоцитів, лімфоцитів, ендотеліальних клітин і взаємодію між імунними та іншими клітинами.

NO може не тільки опосередковувати Т-лімфоцитозалежні ефекти, але й впливати на Т-клітинні механізми регуляції активності макрофагів, змінюючи баланс Th1-Th2. Субпопуляція Th1 Т-клітин хелперів синтезує запальні цитокіни ІФН- $\gamma$  та ІЛ-12, які опосередковують цитотоксичні функції в реакціях клітинного імунітету, тоді як субпопуляція Th2 синтезує ІЛ-4, ІЛ-5 і ІЛ-10, які, разом із стимуляцією проліферації та дозрівання В-лімфоцитів, пригнічують ІФН- $\gamma$ -залежну активацію макрофагів і продукцію ними NO. Тобто Th1-клітини захищають макроорганізм від інфекції шляхом синтезу NO, а Th2-клітини – шляхом індукції синтезу антитіл [7, 9, 20, 24]. Підвищення функціональної активності Th2 супроводжується пригніченням активності Th1 лімфоцитів і інгібування цитотоксичної функції iNOS/NO. Ймовірно, за рахунок реалізації механізму зворотного зв'язку NO знижує проліферацію Th1 і синтез ІЛ-4 Th2-клітинами. Стимульований NO підвищує Th2-відповідь і інгібування Th1-відповідь може посилити запалення при алергічних станах і в той же час інгібувати запальну відповідь на вірусні і бактеріальні хвороботворні мікроорганізми. Доведена ключова роль NO в регуляції імунних реакцій і його участь практично на кожному етапі розвитку запалення

[18]. NO розглядають як важливий фактор імунологічної реактивності, точніше неспецифічного імунітету, необхідний для здійснення регуляторних цитопротекторних процесів на рівні органел клітин і всього організму [14, 19]. NO і S-нітрозоглутатіон (GSNO) відіграють важливу роль в індукції апоптозу, зв'язаного з негативною селекцією тимоцитів, експресуючих T-клітинні рецептори з високою афінністю до власних пептидів (наприклад, до головного комплексу гістосумісності). NO безпосередньо інгібує IgE-опосередковану секреторну функцію тучних клітин, включаючи виділення ними гістаміну.

NO може інгібувати експресію численних прозапальних цитокінів у лімфоцитах, еозинофілах, моноцитах і інших клітинах, включаючи IL-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , а також IL-6, ІФН- $\gamma$  [5, 7, 12]. Ці ефекти зумовлені S-нітрозолованню транскрипційних факторів, включаючи NF $\kappa$ B/I $\kappa$ B, JAK/STAT. Усі згадані фактори транскрипції і інші шляхи трансдукції сигналу (наприклад, MAPK) є важливими для передачі сигналу у відповідь на стимуляцію цитокінами і хемокінами. Шляхом нітрозоловання фактора транскрипції Sp1, що впливає на його ДНК-зв'язувальні властивості, NO може викликати ефекти навіть за відсутності змін у цитокиновому профілі.

Визначити роль NO в імунній регуляції надзвичайно важко, головним чином внаслідок того, що NO виробляється різноманітними клітинами, які беруть участь на всіх стадіях запалення. Наростаюча кількість захворювань, що мають відношення до дефіциту аргініну, включаючи стан після хірургічного втручання і травм, надає широкое поле для дослідження можливості використовувати аргінін для корекції імунітету [2].

NO є одним із ключових ланцюгів у патофізіології окиснювального стресу [5]. NO виробляється різними клітинами організму: ендотеліоцитами, моноцитами, лімфоцитами, міоцитами, нейтрофілами, макрофагами, фібробластими, лаброцитами, гепатоцитами. NO сприяє генерації супероксидних аніонів, перекису ліпідів, лейкотриєнів, і це оксидантне середовище активує деструктивні процеси і індукує некроз тканин [18], що зокрема може спостерігатися при патології пародонта. Різка активація NO-синтаз призводить до зменшення вмісту L-аргініну в крові, що свідчить про активацію транспорту L-аргініну з крові в клітини зони ураження та його використання iNOS. Відомо, що за умов запалення та стресу концентрація L-аргініну в плазмі крові знижується, а також зростає експресія iNOS і транспортного мембранного білка CAT-2, що забезпечує надходження та біодоступність L-аргініну для клітин [25].

NO є молекулою-месенджером, яка виконує роль нейротрансамітера в неадренергічних та нехолінергічних нейронах, має вазодилататорну дію, бере участь у підтриманні регуляції процесів секреції, моторики, транспорту води та електролітів. Надлишкова продукція NO активує процеси перекисного окиснення ліпідів, інші механізми тканинного ушкодження, що зокрема може спо-

стерігатися за вираженої патології пародонта. Під впливом NO окислюються тіоли з утворенням нітрозотіолів [11], що відбивається на вмісті SH-груп у крові, що призводить до зниження їх протекторної активності. Негативні впливи NO реалізуються прямими цитотоксичними ефектами NO через зв'язування із залізо-сірчаними комплексами білків, пригніченням рибонуклеотидредуктази, аконітази, нітрозилування тіолів, ушкодження ферментів мітохондрального дихання та ДНК, а також непрямыми цитотоксичними ефектами, такими, як зростання рівнів пероксинітриду, гідроксилрадикалу, діоксину вуглецю. Ці явища спричинені функціонуванням nNOS та iNOS лізоформ синтази NO [14].

Активність NOS залежить від кисню, який за умов ішемії недоступний у необхідній кількості, а після реоксигенації, коли його концентрація різко зростає, NOS стає повноцінно активною. Але швидка доступність O<sub>2</sub> може перевищити ємність мітохондрій з його утилізації, і звідси посилюється продукування супероксиду, що зумовлює утворення пероксинітриду. Оксидативна інактивація тетрагідробіоптерину (кофактор NOS) може спричинити сферичне роз'єднання ферменту, що зумовлює появу пероксинітриду [7, 15].

Експресія iNOS була виявлена при захворюваннях слинної залози, а NO виражений у слинних залозах і їх секреті, розладах скронево-нижньощелепного суглоба, а також при раку порожнини рота. Все більше визнання набуває NO у розвитку артриту. Є припущення, що пошкодження тканин при запаленні включає індукцію iNOS певними цитокінами або ендотоксинами, які призводять до утворення великих кількостей NO [14]. Встановлено, що NO задіяний в етіопатогенез хвороб пародонта [17, 19, 22], зокрема виявляли збільшення рівня слинної NO в осіб із пародонтитом [9, 23]. Цей результат аналогічний іншим дослідженням, які засвідчили, що підвищення рівня NO пов'язані із захворюваннями пародонта [23], що спостерігається підвищена експресія індукцибельної NO-синтази в зразках біопсії ясен при захворюваннях пародонта, а також у ясенних фібробластих клітинних культур [19, 24]. Проте в одній із публікацій стверджується про зниження рівня слинного NO у пацієнтів із пародонтитом і дорослих осіб з агресивним пародонтитом. Однак переважна більшістю дослідників виявляють підвищення рівня NO при захворюваннях пародонта. E.T. Hirose et al. виявили, що NO продукується макрофагами та поліморфноядерними лейкоцитами і через активацію iNOS посилюється пошкодження пародонта, що спричиняє прогресування пародонтиту [17].

NO, синтезований індукцибельною NO-синтазою (iNOS), не генерується протягом тривалого періоду клітинами імунної системи. Цитокини та інші бактерійні продукти стимулюють експресію iNOS і тим самим сприяють прогресуванню захворювань пародонта [19]. Суттєвіше бактерійні ліпополісахариди стимулюють NO в кіст-

ці, а також в інших тканинах, що також може спостерігатися при патології пародонта.

Порушення метаболізму NO відіграє важливу роль дисфункції ендотелію – одного із ланцюгів патогенезу генералізованого пародонтиту. Значний вміст NO у хворих на генералізований пародонтит суттєво підвищує антимікробні властивості ротової рідини. Доведена роль метаболічного ацидозу в патогенезі генералізованого пародонтиту підкреслює значення жорсткого взаємозв'язку між окиснювально-відновними властивостями ротової рідини і показниками обміну NO [15]. Почервоніння ясен може бути пояснено судинорозширювальним ефектом NO, а набряк ясен викликаний підвищеною проникністю судин; надмірна кровоточивість м'яких тканин під час зондування може бути пов'язано з інгібуючим впливом NO на агрегацію тромбоцитів, адгезію – інгібіторним ефектом NO.

Слина містить біомаркери, які є специфічними для фізіологічних аспектів пародонта, а також якісних змін, які відбуваються [19]. Біохімічні та імунологічні маркери, що наявні в ротовій рідині, сироватці або ясенній рідині, можуть певною мірою визначати ступінь захворювання пародонта, а також можуть прогнозувати його розвиток [4, 7, 14]. Забір слини є простою, неінвазивною процедурою, яка може бути виконана будь-якою людиною, а отримані зразки можуть бути заморожені і відправлені в лабораторію для аналізу маркерів, таких, як NO. Реакція Грісса, за виявом метаболітів NO, є допоміжним діагностичним інструментом. Це простий, високоспецифічний і надзвичайно чутливий метод вимірювання мікромолярних концентрацій нітритів.

До 25% нітратів плазми активно виділяються слинними залозами, у результаті чого концентрація нітратів у ротовій рідині принаймні в 10 разів вища, ніж у плазмі, що констатовано дослідженнями [21, 24]. Багато мікроорганізмів порожнини рота виділяють ферменти, які можуть ефективно зменшити кількість нітратів. Зокрема, факультативні анаеробні бактерії в порожнині рота відновлюють нітрати слини до нітритів і ці нітрити посилюють шлункову генерацію NO в кислих умовах. Хоча нітрити перетворюються неферментативно до NO при низьких рН, швидкість цього перетворення при фізіологічному рН (приблизно 6.2-7.6) у порожнині рота є досить низьким, а тому механізм генерації NO у порожнині рота залишається не в'ясяненим.

Джерело NO в сироватці було досліджено К.В. Menaka et al. Результати засвідчили значне збільшення концентрації нітриту в пацієнтів із пародонтитом порівняно з особами з групи здорових. Значно вищі рівні NO характеризували розвиток клінічних симптомів, що часто трапляються при пародонтиті. За результатами дослідження [23] повідомлено про збільшення рівня NO у слині хворих з наростанням тяжкості пародонтиту. Натомість дослідження інших дослідників [20] показали, що рівень нітриту, стабільного метаболіту NO, знижений у слині пацієнтів із пародонтитом порівняно зі здоро-

вими особами. Це може бути пов'язано з тим, що NO є відносно нестійкий за наявності кисню і що він швидко автоокиснюється. Крім того, NO має короткий термін існування в клітинах і тканинах, що зменшує ефективність його безпосереднього визначення.

Результати багатьох досліджень засвідчили більш високі концентрації L-аргініну і L-цитруліну в запалених тканинах ясен, тим самим припускаючи, що зміни концентрації NO відбуваються в пацієнтів в яснах із гінгівітом. У запалених тканинах пародонта діагностували високий рівень iNOS, який знизився після проведеного лікування пародонтиту. С. Güllü et al. [29] були першими, хто повідомили про участь аргінін-NO системи при хронічному пародонтиті. Також статистично доведено значне збільшення рівня сироваткових рівнів NO серед хворих на хронічний та агресивний пародонтит порівняно зі здоровими пацієнтами.

### Висновки

Зважаючи на результати досліджень, застосування інгібіторів синтази NO та рівня NO може бути корисним для діагностики та моніторингу пародонтиту, а також кращого розуміння механізмів, за допомогою яких хвороби пародонта можуть модулюватися функцією слинних залоз. Збільшення резорбції кісткової тканини альвеолярного відростка зумовлено стимулювальним ефектом NO на активність остеокластів. Інгібітори повинні містити включений аміногуанід і фермент аргіназу, який конкурує із субстратом (L-аргініном), при цьому не знижує NO продукції. Підвищення концентрації NO при пародонтиті спричинено підвищенням рівня iNOS експресуючих клітин під час запалення пародонтальних тканин; вивчення динаміки змін цих показників у хворих на пародонтит становлять значний клінічний інтерес та є перспективними для подальших досліджень.

### Література

1. Адейшвили-Сьромятникова М.К. Метаболизм оксида азота при повреждении тканей / М.К. Адейшвили-Сьромятникова, Л.П. Абрамова, В.В. Мясоедов // Эксперим. і кліні. мед. – 2012. – № 1. – С. 36-38.
2. Бондарь Т.Н. Система L-аргинин/оксид азота и иммунитет / Т.Н. Бондарь // Эксперим. і кліні. мед. – 2009. – № 3. – С. 4-8.
3. Ванін А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванін // Вестн. Рос. акад. мед. н. – 2000. – № 4. – С. 3-5.
4. Влияние донатора NO нитрозотиола глутатиона на уровень окислов азота и малонового диальдегида в крови крыс / Л.Ю. Каминская, А.А. Жлоба, Л.А. Александрова [и др.] // Артериал. гипертензия.– 2005.– Т. 11, № 1.– С. 5-9.
5. Голиков П. П. Роль оксида азота в патологии / П.П. Голиков, А.П. Голиков // Арх. патол. – 2005. – № 4. – С. 24-32.
6. Дмитренко Н.П. Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Н.П.Дмитренко, Т.О. Кишко, Г.С.Шандренко // Укр. хіміотерапевт. ж. – 2008. – № 1-2 (22). – С. 137-140.
7. Механизмы передачи сигнала оксидант – оксид азота в сосудистой ткани / М.С. Волин, К.А. Дэвидсон, П.М. Камински [и др.] // Биохимия.– 1998. – № 63 (7). – С. 958-65.

8. Оксид азота как регулятор клеточных функций // Биохимические основы патологических процессов / Под ред. чл. корр. РАН Е.С. Северина. – М.: Медицина, 2000. – С. 267-290.
9. Особенности метаболизма оксида азота при использовании на этапе этиотропного лечения больных генерализованным пародонтитом (фаза I) гигиенического комплекса „Colgate®” / Г.Ф. Белоклицкая, О.В. Ашаренкова, О.О. Протункевич, Э.М. Павленко // Соврем. стоматол. – 2012. – № 2. – С. 35-38.
10. Рябов Г. А. Роль оксида азота как регулятора клеточных процессов / Г.А. Рябов, Ю.М.Азизов // Анестезиол. и реаниматол. – 2001. – № 1. – С. 8-13.
11. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и их фармакологическая регуляция / А.Х. Коган, А.Н. Кудрин, Л.В. Кактурский [и др.] // Патологическая физиология. – 1992. – № 2. – С. 5-15.
12. Сомова Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова // Вестн. ДВО РАН. – 2006. – № 2. – С. 77-80.
13. Хьюстон М. Сосудистая биология в клинической практике / М. Хьюстон. – Львов: Видавництво „Мс”, 2007. – 166 с.
14. Эндогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-синтазы (химический аспект) / А.П. Арзамасцев, И.С. Северина, Н.Б. Григорьев [и др.] // Вестн. Рос. акад. мед. н. – 2003. – № 12. – С. 88-95.
15. Amino acids and immune function / P.Li, Y.L.Yin, D.F. Li [et al.] // Br.J. Nutr. – 2007. – Vol. 98. – P. 237-252.
16. Arginin emetabolism and nutrition in growth, health and disease / G.Wu, F.W.Bazer, T.A. Davis [et al.] // Amino Acids. – 2009. – Vol. 37, № 1. – P. 153-168.
17. Arginine transport via cationic amino acid transporter 2 plays a critical regulatory role in classical or alternative activation of macrophages / A.Yeremian, L. Martin, N.Serrat [et al.] // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176. – P. 5918-5924.
18. Bogdan C. Nitric oxide and the immune response / C.Bogdan // Nat. Immunol. – 2001. – Vol. 2. – P. 907-916.
19. Brown G. Nitric oxide and mitochondria / G. Brown // Front biosci. – 2007. – № 12. – P. 1024-1033.
20. Chatterjee A. Endothelial nitric oxide (NO) and its pathophysiological regulation / A. Chatterjee, J. D. Catravas // Vascul. Pharmacol. – 2008. – Vol. 49 (4-6). – P. 134-140.
21. Comparison of the salivary and the serum nitric oxide levels in chronic and aggressive periodontitis: a biochemical study / N. Mani Sundar, V. Krishnan, S. Krishnaraj [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2013. – Vol. 7, № 6. – P. 1223-1227.
22. Dietary L-arginine and cutaneous wound healing / M. Naderpour, J.S.Rad, E. Ayat [et al.] // Ital. J.Anat. Embryol. – 2008. – Vol. 113, № 3. – P. 135-142.
23. Estimation of NO as an inflammatory marker in periodontitis / K.B. Menaka, A. Ramesh, B. Thomas, N.S. Kumari // J. Indian. Soc. Periodontal. – 2009. – Vol. 13. – P. 75-78.
24. Ignarro L.J. Nitric oxide as a unique signaling molecule in the vascular system: a historical overview / L.J. Ignarro // J. Physiol. Pharmacol. – 2002. – Vol. 53. – P. 503-514.
25. Morris S.M. Jr. Enzymes of arginine metabolism / S.M. Jr.Morris.- J. Nutr. – 2004. – Vol. 134, № 10. – P. 2743-2747.
26. Nitric oxide production and signaling in inflammation / R. Korhonen, A. Lahti, H. Kankaanranta, E. Moilanen // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. – 2005. – P. 471-479.
27. Physiological mediators in nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) induced impairment of gastric mucosal defense and adaptation. Focus on nitric oxide and lipoxins / T. Brzozowski, P.C. Konturek, R. Pajdo [et al.] // J. Phys. Pharm. – 2008. – Vol. 59, Suppl. 2. – P. 89-102.
28. Toda N. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances / N. Toda, K. Ayajiki, T. Okamura // Pharmacological reviews. – 2009. – Vol. 61, № 1. – P. 62-97.
29. Effectiveness of scaling and root planning versus modified Widman flap on nitric oxide synthase and arginase activity in patients with chronic periodontitis / C. Gullu, N. Ozmeric, B. Tokman [et al.] // J. Periodontal. Res. – 2005. – Vol. 40. – P. 168-175.

## РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ГОМЕОСТАЗЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*В.М. Зубачик, Н.В. Ярычківська*

**Резюме.** В статье представлены данные про значимость оксида азота в современной мировой медицинской практике. Проведенный анализ научных публикаций позволил авторам обобщить данные о роли оксида азота и нитросоединений в биологических объектах, механизме их участия в биохимических процессах тканей организма. Однако, авторы свидетельствуют, что как в зарубежных, так и отечественных научных источниках есть лишь незначительное количество исследований про влияние оксида азота на развитие и течение заболеваний тканей ротовой полости. Поэтому, актуальным является изучение свойств оксида азота и его значение в гомеостазе тканей пародонта.

**Ключевые слова:** оксид азота, нитросоединения, пародонтит, гомеостаз.

## THE ROLE OF NITRIC OXIDE IN PERIODONTAL TISSUE HOMEOSTASIS (REVIEW OF THE REFERENCES)

*V.M. Zubachyk, N.V. Yarychkivska*

**Abstract.** The paper deals with the problems of use of nitric oxide in world medical practice. Based on research sources, the authors have highlighted issues of nitric oxide study and other nitro compounds in biological objects, their mechanisms and role in biochemical processes in organic tissues. The results show, that both in foreign and Ukrainian papers there are only few researchers who study the influence of nitric oxide on progress and course of oral cavity diseases. Therefore the question of study of nitric oxide facilities and their value in periodontal tissue hemostasis is rather relevant.

**Key words:** nitric oxide, nitro compounds, hemostasis, periodontitis.

Danylo Halytskyi National Medical University (Lviv)

Рецензент – доц. Н.Б. Кузник

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 2 (78). – P. 194-198