

Summary

LIPID RAFTS: THEIR ROLE IN REGULATION OF CELL MEMBRANE FUNCTIONING

Vesnina L.E.

Key words: lipid rafts, cell membrane, regulation, signal transduction.

This review presents the latest conceptions devoted to the role of lipid rafts – these specialized microdomains of lipid bilayer of the plasma membrane of the cell which are enriched with glycosphingolipids, sterols and lipids with saturated fatty acids – in the regulation of the plasma membrane conditions. We demonstrate the role of different components of lipid rafts, and especially their interaction in the processes of cell signalling, the possibilities in both positive and negative control of signal transmission. It seems to be promising to study the peculiarities of functioning of the lipid microdomains of membranes, their role in cell signalling, in the regulation of functional condition of cell membranes, that may serve not only as theoretical grounds for studying the primary links of pathogenesis, but may contribute to the design of effective agents for pathogenetic therapy and valuable prevention of the wide range of the diseases.

УДК 616.316-092.9 : 615.916'172.6

Костенко В.О., Єлінська А.М., Ляшенко Л.І., Нагорняк І.В., Стасюк О.А.

РОЛЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ У МЕХАНІЗМАХ АУТОРЕГУЛЯЦІЇ РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ В ОРГАНІЗМІ ССАВЦІВ ТА ЇХ ПОРУШЕНЬ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті проаналізовано шляхи утворення оксиду азоту, взаємозв'язок NO-синтазних, аргіназних та нітрат- і нітрит-редуктазних реакцій. Підкреслюється зв'язок циклів NO і супероксидного аніон-радикала, провідна роль слинних залоз (СЗ) та феномену ентеро-саліварної циркуляції нітратів у забезпеченні функціонування циклу NO за фізіологічних умов. На підставі результатів власних досліджень показано, що надлишкове надходження неорганічних сполук у організм ссавців порушує функціонування механізму ауторегуляції рівню NO, роз'єднує спряженість функціонування NOS та нітрат- і нітритредуктазної ланок циклу NO, а також NOS і аргіназ. Показано, що порушення механізму ауторегуляції кількості NO в організмі може бути наслідком дисфункції СЗ.

Ключові слова: оксид азоту, NO-синтази, аргінази, нітрат- і нітрит-редуктази, цикл оксиду азоту, ауторегуляція, слинні залози.

В основі уявлення про механізм ауторегуляції рівня NO в організмі ссавців лежить концепція "циклу оксиду азоту" [5-8,10,17,19].

Головні шляхи утворення оксиду азоту пов'язані з активністю NOS, а також ферментативними та неферментативними реакціями відновлення нітрат- та нітрит-іонів. Наявність NO-синтазного механізму забезпечує ендогенний синтез NO, який в кінцевому результаті окиснюється до нітрит- та нітрат-іонів.

У той же час нітрат-іони за участю нітратредуктаз (мікрофлори та власних) можуть досить ефективно перетворюватись у нітрит-іони, а ті, у свою чергу (особливо за умов дефіциту кисню), – у NO.

Нітрат- та нітрит-редуктазний шлях вважається постачальником найбільшої кількості NO. Активність нітритредуктазних систем може бути в 10^2 - 10^3 разів вища, ніж NO-синтаз [8].

Висока активність нітритредуктазних систем створює умови для функціонування ланцюга L-

аргінін \rightarrow NO \rightarrow NO² \rightarrow NO³ по замкненому циклу (рис. 1), який В.П. Реутов та співавт. назвали циклом оксиду азоту [5-8,10].

У 2009 р. на Nobel Forum (Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden) концепція циклу NO отримала широку міжнародну підтримку [17].

За нормальних фізіологічних умов NO синтезується тільки тоді, коли він необхідний, і в такій кількості, яка є необхідною в кожний конкретний час. При дефіциті O₂ (наприклад, при функціональній гіпоксії, пов'язаній з посиленням споживанням кисню, або при патологічних процесах, що протікають на тлі гіпоксії / ішемії) роль NO-синтазного (NOS) механізму може знижуватися і активується більш потужна нітритредуктазна компонента, яка є майже на три порядки ефективнішою, ніж NOS [8].

Активізація цієї потужної компоненти в умовах ішемії / гіпоксії може бути однією зі складових ушкодження клітин у період реоксигенації. Проте за фізіологічних умов сила "слабкої" NOS-компоненти полягає в тому, що саме вона лімітує надходження субстрату NO² для "сильної" нітритредуктазної компоненти.

Таким чином, взаємозв'язок двох компонент, що беруть участь в утворенні NO в присутності O₂ і за умов гіпоксії, визначає універсальну цілісність циклу NO. У цьому, вочевидь, полягає парадокс циклу NO: в кожній окремій компоненті максимально повно реалізується одна з природних закономірностей, властивих саме цій компоненті.

С.С. Лохова [3] наводить точку зору, що в основі циклу NO лежить не тільки механізм регенерації NO при відновленні нітрат- та нітрит-іонів, а і реакція диспропорціонування радикала NO, що генерується NOS, за механізмом: NO[•] \rightarrow

NO + NO² / NO³.

Є підстави вважати, що ключову роль у механізмі ауторегуляції кількості NO у органах системи травлення грають слинні залози (СЗ).

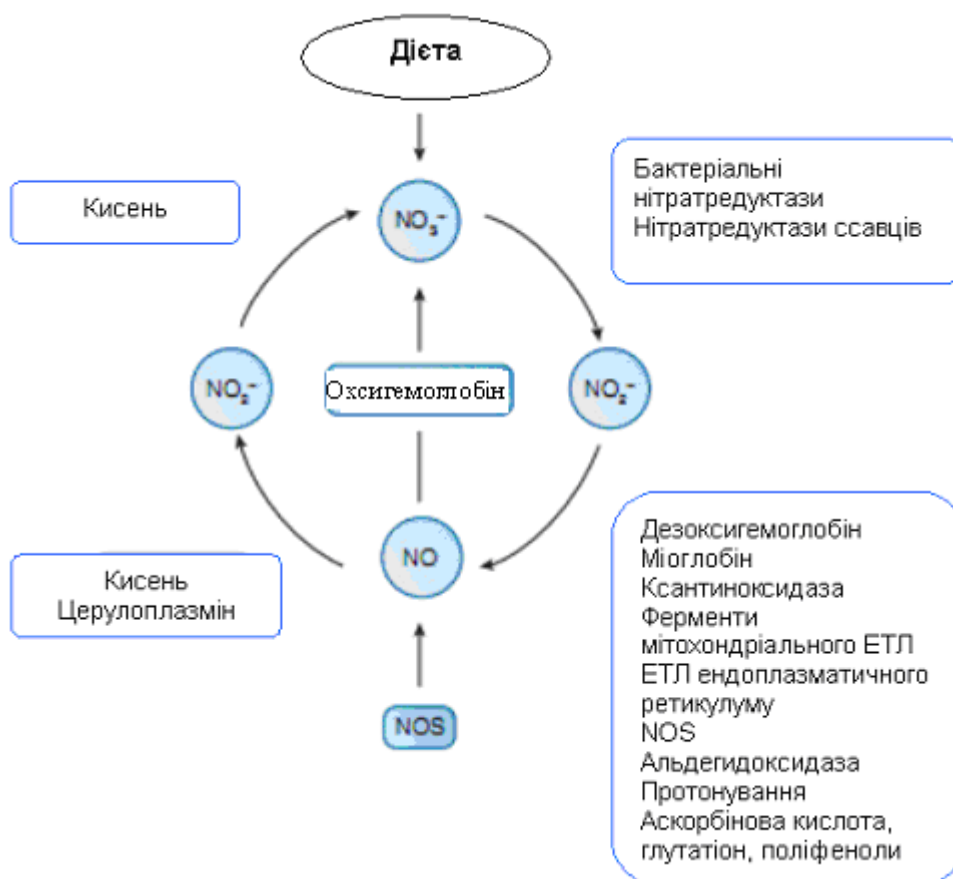


Рис. 1. Цикл оксиду азоту (за В.П.Реутовим і співавт. [5-8,10] з доповненнями за J.O. Lundberg et al. [17,19]).

В останні роки у ссавців описано феномен ентеро-саліварної циркуляції нітратів, важливий для концентрування нітратів у СЗ для подальшого їх використання організмом для утворення нітрит-іонів та NO, необхідного для функціонування як системи травлення, так і інших функціональних систем організму за умов дисфункції NOS [14,19]. Після всмоктування нітратів їжі у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, вони у крові змішуються з нітратами, що утворюються внаслідок окиснення ендogenous NO, який виробляється NOS. Після прийому їжі багатої нітратами їх рівні у плазмі значно збільшуються. Хоча більша частина нітратів, у кінцевому рахунку, виводиться з сечею, до 25% їх кількості активно захоплюється та концентрується СЗ (до 20-разового перевищення в слині) [16]. Далі нітрати біотрансформуються у нітрити під дією нітратредуктазної активності слини [11,13,18]. Рівень нітратів у слині може наблизитися до 10 мМ і нітритів – до 1-2 мМ після екзогенного нітратного навантаження [16]. Слід зазначити, що процес відновлення нітратів та нітритів у слині може супроводжуватися утворенням активних форм азоту – N_2O_3 , NO_2 , пероксинітриту [25].

Коли слина потрапляє в кисле середовище шлунка (1-1,5 л на день), велика частина нітритів шляхом протонування йде на швидке утворення азотистої кислоти (HNO_2 ; рКа ~ 3,3), яка

розкладається з утворенням NO та інших оксидів азоту [19].

Утворення NO з нітритів значно зростає за наявності відновлювачів, таких як аскорбінова кислота та поліфеноли, наявність яких у раціоні достатня [22]. Значення бактерій ротової порожнини у продукції NO у шлунку показано в експериментах з використанням гнотобіонтних щурів, у яких у шлунку утворюється мізерно мало NO навіть після надмірного дієтичного навантаження нітратами [23].

Повідомляється про участь NO екзогенного походження у регуляції кровотоку та утворення муцину слизовою оболонкою шлунка, вивільнення нею гастрину [15].

Таким чином, СЗ можуть вважатися головним органом регуляції функціонування циклу NO за фізіологічних умов. При достатньому кисневому режимі тканин має місце ефективна продукція NO за участю NOS і СЗ вивільняють меншу кількість неорганічних нітросполук у складі слини. За умов дефіциту кисню роль NOS-механізму знижується і для підтримки фізіологічного рівня NO у тканинах органів ШКТ та крові підвищується секреція нітратів і нітритів зі слиною, зростає внесок нітритредуктазної компоненти в утворення NO [17].

Слід зазначити, що цикл NO тісно пов'язаний з іншим циклічним процесом у організмі ссавців

– т.зв. “циклом супероксидного аніон-радикала ($\cdot\text{O}_2^-$)”. За гіпотезою В.П. Реутова та співавт. [7], на підставі загальної теорії систем, а також застосування принципів симетрії до електронно-транспортних ланцюгів, якщо існує цикл NO, пов’язаний з альтернативним акцептором електронів (іонами NO_2^-), то також повинен існувати відповідний цикл для основного акцептора елект-

ронів – кисню. При цьому продукти реакцій, пов’язаних з нейтральною молекулою O_2 та її активними формами – $\cdot\text{O}_2^-$, H_2O_2 , а також ферментами активації молекулярного кисню (Fe^{2+} та Cu^{2+} -вмістними білками), супероксиддисмутазою (СОД) і каталазою, можуть бути замкнуті у цикл (рис. 2).

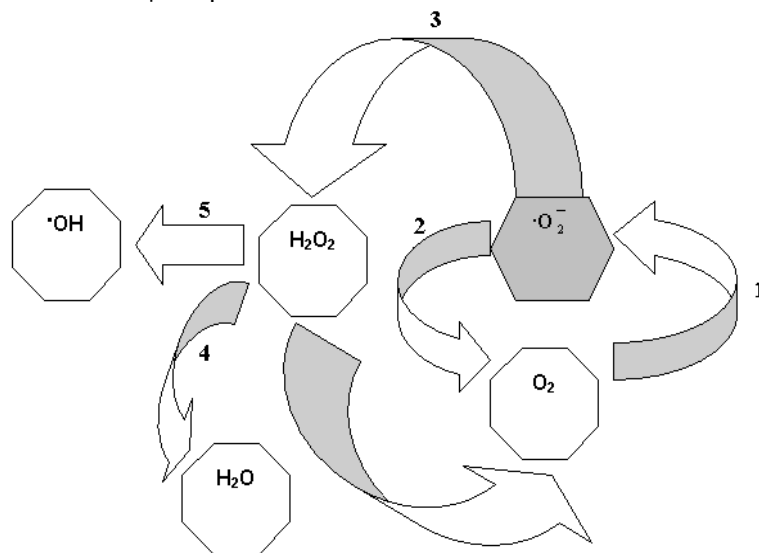


Рис. 2. Цикл супероксидного аніон-радикала (за В.П. Реутовим і співавт. [7]). Утворення з кисню його активованих форм у результаті циклічного перетворення завершується знову утворенням кисню та води. Цифрами позначені такі реакції: 1 – оксигеназні реакції з одноелектронним відновленням кисню; 2 – реакції одноелектронного окиснення $\cdot\text{O}_2^-$; 3 – дисмутазні реакції за участю СОД; 4 – розкладання H_2O_2 на O_2 і H_2O за участю каталази; 5 – розкладання H_2O_2 та утворення високореакційних $\cdot\text{OH}$ – радикалів.

Концепції циклу NO і $\cdot\text{O}_2^-$ допомагають зрозуміти, яким чином в системі високореакційних сполук реалізуються механізми негативного зворотного зв’язку. Дійсно, завдяки наявності циклічного зв’язку між окремими метаболітами підвищення концентрації продуктів, здатних до регенерації, збільшує швидкість їх перетворення у циклі та перешкоджає їхньому токсичному впливу на клітини. Це особливо важливо стосовно агресивних вільнорадикальних сполук, якими є

NO , NO_2^- , $\cdot\text{O}_2^-$, а також продукти їх метаболізму.

Для цих сполук, здатних ініціювати ланцюгові вільнорадикальні реакції [9], механізм циклу (або взаємопов’язаних циклів) забезпечує не тільки ефективне напрацювання, але і досить швидке їх виведення.

Основним способом зниження токсичної дії вільнорадикальних сполук є перетворення їх у менш активні речовини, наприклад в іони NO_2^- та NO_3^- (у разі NO) або в H_2O та O_2 , коли в реакціях беруть участь кисень і активні форми кисню (АФК) [7]. Цикли NO і $\cdot\text{O}_2^-$ забезпечують

більш надійну регуляцію вмісту не тільки самого NO і продуктів його перетворення, але й інших АФК.

Аналіз ролі цих циклів дозволяє зрозуміти, чому іноді достатньо порушити лише деякі механізми інактивації агресивних сполук, як клітини піддаються руйнуванню, що має значення для процесів старіння та розвитку патології [12]. У той же час багато інших змін клітини й організм у цілому переносять без особливих зусиль. Можна припустити, що це обумовлено наявністю ефективною системи самозахисту в самих клітинах,

коли, наприклад, утворення NO і $\cdot\text{O}_2^-$ здійснюється в межах одного і того ж активного центру. Прикладом може служити взаємна інактивація надмірного вмісту NO АФК з подальшим переходом NO у менш токсичні іони (NO_3^-).

Таким чином, циклічну організацію метаболічних процесів можна розглядати як один з ауто-регуляторних механізмів, які забезпечують підтримку концентрації фізіологічно активних сполук у межах норми.

Порушення функціонування циклів NO і $\cdot\text{O}_2^-$ призводить до того, що замість відносно безпеч-

них нітратних (NO^3) іонів утворюється високо-реакційний пероксинітрит (ONOO^-): $\text{NO} + \text{O}^2 \rightarrow \text{ONOO}^-$.

Швидкість реакції NO з O^2 є дуже високою й обмежена лише швидкістю дифузії часток одна до одної ($6,7 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$) [4]. Пероксинітрит є стабільним аніоном у лужному середовищі, але при фізіологічних значеннях рН, приєднуючи протон, протягом секунди розпадається, надаючи сильний окисний вплив на різні внутрішньоклітинні мішені [24]. Середній час «життя» ONOO^- у фосфатному буфері при рН = 7,4 і 37° С – 1-2 с, тому він може мігрувати в клітині. ONOO^- розкладається з утворенням діоксиду азоту (NO_2) і надзвичайно реактогенного OH^- радикала.

Пероксинітрит є активним окиснювачем білків, ліпідів і ДНК. При взаємодії з СОД, як з каталізатором, здатний нітрувати тирозин з утворенням нітротирозину, що порушує процес фосфорилування білків за участю тирозинкінази. Нітрування тирозину в складі актину та мікрофіламентів порушує структуру цитоскелету [24]. Утворення ONOO^- розглядається як сполучна ланка між NO і системою генерації АФК у тканинах. Пероксинітрит, взаємодіючи з мітохондріями, викликає вихід із них цитохрому с – потужного активатора апоптозу.

В останні роки було виявлено, що за умов надлишкового надходження нітрат- та нітрит-іонів у організм ссавців порушується функціонування циклу NO як механізму забезпечення негативного зворотного зв'язку [2]. Так, за умов відтворення хронічної інтоксикації нітратом натрію активність NOS (головним чином, індукцибельна NOS) у тканинах ясен та шлунка щурів, аорти хом'яків не тільки не знижувалася, як це повинно було бути за механізмом ауторегуляції рівня NO , але й значно підвищувалася, викликаючи

суттєве збільшення продукції O^2 , активності пероксидного окиснення ліпідів, зниження антиоксидантного захисту. У тканинах ясен щурів виявлена здатність NO , що утворюється nNOS, запобігати розвитку названих вище вільнорадикальних порушень.

За нашими даними, дизрегуляторні розлади у функціонуванні циклу NO виявляються також під час розвитку ішемічних і запальних процесів у різних СЗ: за умов відтворення карагенінового та травматичного сіалоаденітів, токсичної дії метилового ефіру метакрилової кислоти, який використовується в якості мономера для виготовлення знімних конструкцій зубних протезів, за умов відтворення експериментального метаболічного синдрому.

Примітно, що активність NO -синтазної компоненти циклу NO у значній мірі може бути пов'язана зі станом аргіназного шляху метаболі-

зму L -аргініну.

За даними дослідників, метаболізм L -аргініну йде, як мінімум, двома альтернативними шляхами: окисним (NO -синтазним) з утворенням NO та L -цитруліну та неокисним (аргіназним) з утворенням L -орнітину та сечовини. Можливий одночасний перебіг цих двох процесів [27].

Аргінази відомі як група ферментів, які приймають участь у процесах відновлення ушкоджених тканин. Аргіназа I експресується у печінці, аргіназа II – у нирках та макрофагах [20]. Нещодавно аргінази I та II типів були виявлені у СЗ щурів [28].

Приблизно 1% добового споживання L -аргініну метаболізується NOS. Афінність NOS для L -аргініну приблизно у 1000 разів більше, ніж для аргіназ, проте v_{max} останніх у 1000 разів більше, ніж NOS, що вказує на здатність аргіназ ефективно конкурувати з NOS за субстрат і, таким чином, обмежувати продукцію NO [21,27]. Таким чином, введення інгібіторів аргіназ має стимулювати NOS-компоненту циклу NO , що підтверджено експериментально [21].

Примітно, що у тканинах щурів іони F^- зворотно та неконкурентно пригнічують аргіназу (величина $K_i = 1,3 - 1,8 \text{ mM}$, при цьому при рН 7,4 ця дія є на порядок ефективнішою, ніж при рН 9,4 [1,26]).

За нашими даними, 30-денне введення фториду натрію поряд з нітратом натрію змінює характер реагування у тканинах піднижньощелепних СЗ конкурентних NO -синтазних і аргіназних шляхів метаболізму L -аргініну: типове для ізольованого призначення нітрату натрію пригнічення активності сумарних NO -синтаз змінюється на їх гіперактивацію, активність орнітиндекарбоксилази суттєво зменшується, що свідчить про порушення ауторегуляції вмісту NO в організмі.

Таким чином, дані літератури свідчать про правомірність існування концепції циклу оксиду азоту як механізму ауторегуляції адекватного утворення NO в організмі ссавців за принципом негативного зворотного зв'язку. Підкреслюється

зв'язок циклів NO і O^2 , провідна роль СЗ та феномену ентеро-саліварної циркуляції нітратів у забезпеченні функціонування циклу NO за фізіологічних умов. Надлишкове надходження неорганічних нітросполук у організм ссавців порушує функціонування механізму ауторегуляції рівню NO , роз'єднує спряженість функціонування NOS та нітрат- і нітритредуктазної ланок циклу NO , а також NOS і аргіназ. Показано, що порушення механізму ауторегуляції кількості NO в організмі може бути наслідком дисфункції СЗ.

Література

1. Геворкян М.Л. Строение активного центра печеночной аргиназы млекопитающих. II. Субстраты и ингибиторы / М.Л. Геворкян, М.А. Давтян // Биолог. журн. Армении. – 2008. – №4. – С. 16-26.
2. Костенко В.О. Механізми ауторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, О.В. Коваленко [та ін.] // Актуальні проблеми сучасної медицини:

- Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №3. – С. 150-154.
3. Лохова С.С. Новая медико-биологическая модель функционирования замкнутого цикла оксида азота / С.С. Лохова // *Совр. пробл. науки и образования*. – 2008. – №4. – С. 22-29.
 4. Осипов А.Н. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов / А.Н. Осипов, Г.Г. Борисенко, Ю.А. Владимиров // *Усп. биол. хим.* – 2007. – Т. 47. – С. 259-292.
 5. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности: Ретроспективный анализ идей, принципов и концепций / [Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С., Охотин В.Е.]. – М.: Едиториал УРСС, 2003. – 96 с
 6. Реутов В.П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота / В.П. Реутов // *Биохимия*. – 1999. – Т.64, №5. – С.634-651.
 7. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // *Вестн. РАМН*. – 2000. – № 4. – С.35-41.
 8. Реутов В.П. Цикл оксида азота как механизм стабилизации содержания NO и продуктов его превращения в организме млекопитающих / В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, А.И. Гоженко [и др.] // *Актуал. пробл. трансп. мед.* – 2008. – № 1 (11). – С. 22-28.
 9. Целинский И.В. Цепные процессы в органической химии и биологии / И.В. Целинский, И.В. Шугалей, С.А. Лукогорская // *Рос. хим. журн.* – 2001. – Т. XLV, № 2. – С. 35-45.
 10. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / [В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин, Н.С. Косицын]. – М.: Наука, 1998. – 159 с.
 11. Чайковська І.В. Роль порушень метаболізму оксид азоту в патогенезі хронічного генералізованого пародонтиту / І.В. Чайковська // *Арх. клін. та експерим. мед.* – 2008. – Т. 17, № 2. – С. 226-228.
 12. Afanas'ev I.B. Signaling functions of free radicals superoxide & nitric oxide under physiological & pathological conditions / I.B. Afanas'ev // *Mol Biotechnol.* – 2007. – V.37, №1. – P. 2-4.
 13. Björne H.H. Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness / H.H. Björne, J. Petersson, M. Phillipson [et al.] // *J Clin Invest.* – 2004. – V.113, №1. – P. 106-114.
 14. Duncan C. Chemical generation of nitric oxide in the mouth from the enterosalivary circulation of dietary nitrate / C. Duncan, H. Dougall, P. Johnston [et al.] // *Nat Med.* – 1995. – V.1. – P. 546-551.
 15. Gladwin M.T. Haldane, hot dogs, halitosis, and hypoxic vasodilation: the emerging biology of the nitrite anion / M.T. Gladwin // *J Clin Invest.* – 2004. – V.113, №1. – P. 19-21.
 16. Lundberg J.O. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide / J.O. Lundberg, M. Govoni // *Free Radic Biol Med.* – 2004. – V.37, №3. – P. 395-400.
 17. Lundberg J.O. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics / J.O. Lundberg, M.T. Gladwin, S. Shiva [et al.] // *Nature chem biol.* – 2009. – V. 5, № 12. – P. 865-869.
 18. Lundberg J.O. Nitrate, bacteria and human health / J.O. Lundberg, E. Weitzberg, J.A. Cole, N. Benjamin // *Nature Rev Microbiol.* – 2004. – №2. – P. 593-602.
 19. Lundberg J.O. The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in physiology and therapeutics / J.O. Lundberg, E. Weitzberg, M.T. Gladwin // *Nature reviews.* – 2008. – V. 7. – P. 156-167.
 20. Mielczarek-Puta M. New insights into arginase. Part I. Structure and characteristics / M. Mielczarek-Puta, A. Chrzanowska, E. Bara [et al.] // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2008. – №206-213.
 21. Mori M. Regulation of nitric oxide synthesis and apoptosis by arginase and arginine recycling / M. Mori // *J Nutr.* – 2007. – V.137, №6. – P. 1616-1620.
 22. Peri L. Apples increase nitric oxide production by human saliva at the acidic pH of the stomach: a new biological function for polyphenols with a catechol group? / L. Peri, D. Pietraforte, G. Scorza [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2005. – V.39, №5. – P. 668-681.
 23. Sobko T. Gastrointestinal bacteria generate nitric oxide from nitrate and nitrite / T. Sobko, C.I. Reinders, E. Jansson [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2005. – V. 13, №4. – P. 272-278.
 24. Szabó S. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics / C. Szabó, H. Ischiropoulos, R. Radi // *Nature Reviews.* – 2007. – V. 6. – P. 662-680.
 25. Takahama U. Detection of nitric oxide and its derivatives in human mixed saliva and acidified saliva / U. Takahama, S. Hirota, O. Takayuki // *Methods Enzymol.* – 2008. – V.440. – P. 381-396.
 26. Tormanen C.D. Substrate inhibition of rat liver and kidney arginase with fluoride / C.D. Tormanen // *J Inorg Biochem.* – 2003. – V.93, №3-4. – P. 243-246.
 27. Wu G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu, F.W. Bazer, T.A. Davis [et al.] // *Amino Acids.* – 2009. – V. 37, №1. – P. 153-168.
 28. Yasuda N. Distribution and properties of arginase in the salivary glands of four species of laboratory mammals / N. Yasuda, K. Moriwaki, S. Furuyama // *J Comp Physiol B.* – 2004. – V.174, №3. – P. 237-242.

Реферат

РОЛЬ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ В МЕХАНИЗМАХ АУТОРЕГУЛЯЦИИ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА В ОРГАНИЗМЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ИХ НАРУШЕНИЙ

Костенко В.А., Елинская А.Н., Ляшенко Л.И., Нагорняк И.В., Стасюк А.А.

Ключевые слова: оксид азота, NO-синтазы, аргиназы, нитрат- и нитрит-редуктазы, цикл оксида азота, ауторегуляция, слюнные железы.

В статье проанализированы пути образования оксида азота, взаимосвязь NO-синтазных, аргиназных и нитрат- и нитрит-редуктазных реакций. Подчеркивается связь циклов NO и супероксидного анион-радикала, ведущая роль слюнных желез (СЗ) и феномена энтеро-саливарной циркуляции нитратов в обеспечении функционирования цикла NO в физиологических условиях. На основании результатов собственных исследований показано, что избыточное поступление неорганических нитросоединений в организм млекопитающих нарушает функционирование механизма ауторегуляции уровня NO, разобщает сопряженность функционирования NOS и нитрат- и нитритредуктазных звеньев цикла NO, а также NOS и аргиназы. Показано, что нарушение механизма ауторегуляции количества NO в организме может быть следствием дисфункции СЗ.

Summary

ROLE OF SALIVARY GLANDS IN MECHANISMS OF NITRIC OXIDE AUTOREGULATION IN MAMMALS AND THEIR IMPAIRMENTS

Kostenko V.A., Yelinska A.N., Liashenko L.I., Nagornyak I.V., Stasiuk A.A.

Key words: nitric oxide, NO-synthases, arginases, nitrate and nitrite reductase, nitric oxide cycle, autoregulation, salivary gland.

The article is devoted to the analysis of the ways of nitric oxide formation, NO-synthases, arginases and nitrate- and nitrite-reductase reactions. Special emphasis is placed to the connection between NO cycles and superoxide anion radical, the leading role of salivary glands (SG) and the phenomenon of the entero-salivary circulation of nitrates in providing the NO cycle operation under physiological conditions. Based on the results of our studies we have shown that excess infow of inorganic nitrocompounds to mammals impairs the operation mechanism which is responsible for the autoregulation of NO level, disutins the NOS conjugate operation as well as nitrate and nitrite reductase links of NO cycle, NOS and arginase. It has been shown the impairment of autoregulation mechanism of NO in the body may result from SG dysfunction.