59. Saikumar P. Mechanisms of cell death in hypoxia/reoxygenation injury / P. Saikumar, Z. Dong, J.M. Weinberg, M.A. Venkatachalam // Oncogene. – 1998. – V.17, №25. – P.3341-3349.

60. Tretter L. Effect of succinate on mitochondrial lipid peroxidation. The protective effect of succinate against functional and structural changes induced by lipid peroxidation / L. Tretter, G. Szabados, A. Ando, I. Horvath // J. Bioenerg. Biomembr. – 1987. – V.19, №1. – P. 31-44.

Реферат

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИГИПОКСАНТОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ В СТОМАТОЛОГИИ

Бойченко О.Н., Насанкина Е.С., Костенко В.А.

Ключевые слова: антигипоксанты метаболического действия, тканевая (биоэнергетическая) гипоксия, окислительный метаболизм, стоматология.

В статье проанализированы современные подходы к созданию и применению антигипоксантов метаболического действия, механизмы их действия на окислительные и восстановительные процессы в поврежденных тканях. Подчеркивается высокая эффективность применения антигипоксантов в стоматологической практике. Особый интерес вызывает возможность использования антигипоксических средств в комплексной терапии гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, слизистой оболочки полости рта, острых и хронических сиаладенитов на фоне сопутствующей патологии, сопровождающейся развитием системной гипоксии.

Summary

PROSPECTS OF METABOLIC ANTIHYPOXANTS USE AT STOMATOLOGY

Boychenko O.N., Nasankina E.S., Kostenko V.A.

Key words: antihypoxants with metabolic effect, tissue (bioenergy) hypoxia, oxidative metabolism, stomatology.

The paper is devoted to the analysis of the modern approaches to creation and application of antihypoxants with metabolic effect mechanisms of their action on oxidative and reparative processes in the damaged tissues. The high effectiveness of the antihypoxants application in stomatological practice is emphasized. The use of antihypoxic agents in complex treatment of purulent and inflammatory diseases of maxillo-facial area, oral mucosa, acute and chronic sialoadenitis especially with associated systemic hypoxia diseases has particular interest.

УДК 616-092.18-092.9:615.916’175

Костенко В.О., Соловйова Н.В., Коваленко О.В., Левченко О.А., Сорокін Б.В., Стасюк О.А., Фартушина А.М., Богданов О.В.

МЕХАНІЗМИ АУТОРЕГУЛЯЦІЇ УТВОРЕННЯ ОКСИДУ АЗОТУ В ОРГАНІЗМІ ССАВЦІВ ТА ЇХ ПОРУШЕННЯ ПРИ РОЗВИТКУ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті проаналізовано шляхи утворення оксиду азоту, взаємозв’язок NO-синтазних та нітрат- і нітрит-редуктазних реакцій, порушення їхньої спряженості за умов патологічних процесів. На підставі власних досліджень зроблено висновок, що умов продукції великої кількості NO порушення вироблення навіть порівняно незначних концентрацій оксиду азоту конституціональними NO-синтазами може мати принципове патогенетичне значення. Припускається існування механізму, при реалізації якого клітини "розпізнають" не тільки молекулярну будову, але й походження NO – чи то є продуктом нітритредуктазних реакцій, або певних NO-синтаз (індуцибельної або конституціональних).

Ключові слова: оксид азоту, NO-синтази, нітрат- і нітрит-редуктази, цикл оксиду азоту, ауторегуляція, патологічні процеси.

Оксид азоту (NO) являє собою розчинний у воді та жирах безколірний газ, є однією з найбільш важливих біологічних сполук. Середній час життя у біологічних тканинах 5,6 с. Не дивлячись на це NO може виконувати не тільки аутокринні, але й паракринні функції, що пов’язано з високим коефіцієнтом дифузії NO (у 1,4 рази вище, ніж у кисню [3,12]) та здатністю стабілізуватися шляхом включення до динітрозильних комплексів заліза або до S-нітрозотіолів, які в подальшому можуть поступово вивільняти NO. Такі NO-вмісні комплекси утворюють у тканинах фізіологічно активне депо оксиду азоту. Це дає можливість NO транспортуватися на відстані, які перевищують у всякому разі в декілька разів розміри клітин.

Молекула NO парамагнітна містить непарну кількість електронів, один з яких має неспаренний спин, що перетворює її у високореактивний радикал, який вільно проникає через біологічні мембрани та легко реагує з іншими речовинами [12].

Основними первинними мішенями NO вважаються іони та комплекси перехідних металів, у зв’язку з чим NO може брати участь у регуляції активності будь-якого біополімера, що утворює такі комплекси, у тому числі металозалежних ферментів. Цей взаємозв’язок може призвести як до активації, так і до інгібування ферментативної активності. NO легко вступає у зв’язок з простетичною гемовою групою та залізо-сірними комплексами ряду ферментів та білків, таких як гуанілатциклаза, власне самих NO-синтаз, гемоглобіну, мітохондріальних ферментів (НАДН-убихінонредуктази, цитохромів), ферментів циклу Кребсу (цис-аконітази), ферментів синтезу білка та ДНК [30,33].

Взаємодія NO з цими мішенями має важливе значення в цитотоксичній дії макрофагів, у розслабленні м’язів судин та шлунково-кишкового тракту, у переносі

кисню, у створенні АТФ та формуванні довготривалої пам'яті [19,28,33].

Друга важлива молекулярна мішень для оксиду азоту – це білки, які містять SH-групи [1,2]. NO відіграє роль ефективного каталізатора утворення дисульфідних містків. Завдяки взаємодії з SH-групами NO може регулювати такі важливі для клітини процеси, як біосинтез білка, мітохондріальне дихання, апоптоз [17].

Нарешті, третя важлива молекулярна мішень – активні форми кисню. NO взаємодіє з супероксидним аніон-радикалом, з утворенням особливо токсичної сполуки – пероксинітриту [34]:

$$\cdot O_2^- + NO^\cdot \rightarrow \cdot ONOO^- \qquad (1)$$

Останній за токсичними характеристиками в декілька разів перевищує сам NO. Середній час життя пероксинітриту у фосфатному буфері при pH 7,4 та 37° С складає 1-2 с, тому він може мігрувати у тканинах [5].

Пероксинітрит – сильний окиснювач, який здатний окиснювати NH- та SH-групи білків, що призводить, у тому числі, до інактивації α_1-інгібітора протеїназ, тканевого інгібітора металопротеїназ-1, Mn-СОД и Fe-СОД [5]. Відомо також, що в присутності пероксинітрита або продуктів його розпаду, утворюються тиїльні радикали глутатіону, у результаті чого останній із антиоксиданта перетворюється в прооксидант, який ініціює процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Пероксинітрит викликає одноніткові розриви та різко посилює утворення 8-гідроксидезоксигуанозину в ДНК, інгібує мітохондріальне дихання [34]. Утворення пероксинітритів є істотним елементом у багатьох патофізіологічних процесах, таких як септичний шок, а також ішемічні та виразкові ушкодження органів.

Утворення великої кількості NO має місце при розвитку цілого ряду патологічних процесів: гіпоксії, інтоксикацій, гострого та хронічного запалення, тяжкої травматичної хвороби, пухлин, деяких термінальних станів, паразитарних (малярія, лямбліоз), вірусних та спадкових (серповидно-клітинна анемія) захворювань, а також хелікобактеріозу.

Головними шляхами утворення оксиду азоту вважають NO-синтазну активність, а також ферментативні та неферментативні реакції відновлення нітрат- та нітрит-іонів.

Наявність NO-синтазного механізму забезпечує ендогенний синтез NO, який в кінцевому результаті окиснюється до нітрит- та нітрат-іонів:

$$\text{L-аргінін} \rightarrow NO \rightarrow NO_2^- \rightarrow NO_3^- \qquad (2)$$

У той же час показано, що один із продуктів перетворення NO нітрит-іон може доволі ефективно (особливо в умовах дефіциту кисню) знов перетворюватись у NO [10,11]. У зв'язку з цим нітрити називають сновним внутрішньосудинним сховищем NO [18].

Висока активність нітритредуктазних систем створює умови для функціонування ланцюга (2) по замкненому циклу, який В.П. Реутов та співавт. назвали циклом оксиду азоту [10,11].

NO-синтазний компонент циклу оксиду азоту.

В організмі NO синтезується клітинами з L-аргініну [8,36]. Цей процес являє собою комплексну окиснювальну реакцію, яка каталізується ферментом NO-синтазою (NOS), що приєднує молекулярний кисень до кінцевого атома азоту в гуанідіновій групі L-аргініну.

Ферменти, які каталізують продукцію більшої частини NO, унікальні за складністю організації, включають рекордну кількість різноманітних кофакторів: флавінмононуклеотид, флавінаденіндинуклеотид, гем та кальцій-кальмодулін, а також як найменш три субстати – аргінін, кисень та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат [8].

Відомі три ізоформи NOS, які назвали відповідно до тих типів клітин, де вони були вперше виявлені: NOS-1 – нейрональна (nNOS) або мозкова (bNOS); NOS-2 – індуцибельна (iNOS) або макрофагальна (mNOS) та NOS-3 – ендотеліальна (eNOS). Ізоформи NOS є продуктами різних генів. Ген nNOS розташований у 7-й, iNOS – у 12-й та eNOS – у 17-й хромосомах.

Активні форми усіх NOS представлені гомодимерами з молекулярною масою субодиниць 130 кДа (iNOS), 135 кДа (eNOS), 160 кДа (nNOS). У кожному мономері розрізняють декілька дискретних доменів. Починаючи з С кінця, виділяють редуктазний домен, який має високий ступінь гомології з цитохром-Р450-редуктазою; невеликий кальмодулінзв'язуючий домен; оксигеназний домен, що має характеристики цитохром Р450-редуктази без структурної гомології з нею; N-кінцеву послідовність, яка специфічна для кожного ізоферменту [4].

Нейрональний (nNOS) та ендотеліальний (eNOS) ізоферменти експресуються конститутивно та відповідають за продукцію малих кількостей (наномолі) NO. Вони є інгредиєнтними, тобто постійно знаходяться у цитоплазмі (nNOS є цитозольною, eNOS – мембрано-зв'язаною), залежать від концентрації кальцію та кальмодуліну, суттєво інактивуються при низьких концентраціях вільного кальцію та максимально активні при його вмісті близько 1 мМ.

До конститутивних NO-синтаз належить також ізофермент, який імуноцитохімічно виявляється у мітохондріях різних клітин (mtNOS). Припускають його участь у фізіологічній регуляції окиснювального фосфорилювання та продукції АТФ [22].

При імуногістохімічному дослідженні eNOS виявляється, головним чином, у ендотелії судин мікроциркуляторного русла, nNOS – у нервових клітинах сплетення Ауербаха [19].

Наявність nNOS у нервовій тканині кишечнику підтверджує точку зору, що NO опосередкує ефекти т.зв. неадренергічних-нехолінергічних нейронів, викликаючи глибоку релаксацію циркулярного м'яза тонкої кишки, що забезпечує перистальтику і пересування харчових мас уздовж кишечнику [19].

Оксид азоту, що утворюється за участю конститутивних ізоферментів, здійснює, головним чином, місцеву регуляцію, активуючи клітинний фермент гуанілатциклазу, що призводить до утворення цГМФ. Останній знижує рівень вільного Ca^{2+} та активізує кіназу легкого ланцюга міозину, викликаючи дилатацію судин. Цьому сприяє пряма активація K^+ каналів [28].

Індуцибельна NOS, яка представлена NOS-2, з'являється у клітинах тільки після індукції їх бактеріальними ендотоксинами та деякими медіаторами запалення. Цей процес може провокуватися бактеріальними ліпополісахаридами, деякими ендотоксинами та цитокінами, такими як інтерлейкін-1, -2, γ-інтерферон, фактор некрозу пухлин та ін. [27].

iNOS здатні утворювати як клітини – учасниці процесу запалення, так і епітеліоцити, ендотеліоцити та нейрони [19]. Максимальна швидкість синтезу NO макрофагами гризунів – 100 нмоль/ч на 1 мг клітинного білка, тобто близько 10 млн молекул NO у секунду [6].

Оксид азоту, що виробляється під впливом nNOS і eNOS, при деяких формах патології, поряд із регуляторною, чинить і протективну (захисну) дію, інгібує адгезію лейкоцитів до стінки судин та впливає на утворення факторів росту, а також чинить антимітогенну та антипроліферативну дію [28].

Функціональна активність індуцибельної NO-синтази у 100-1000 разів вища за активність конституціонального ізоферменту та не залежить від надходження іонів Ca^{2+} до клітини, тому iNOS називається кальцій-незалежною, а її активація супроводжується підвищенням генної транскрипції.

Кількість NO, що утворюється під впливом iNOS, може варіювати та досягати великих цифр (наномолей). При цьому продукція NO зберігається довше. Саме iNOS та NO, який утворюється під її впливом, відіграють головну роль у пригніченні активності бактеріальних та пухлинних клітин шляхом блокування деяких їх ферментів, у розвитку артеріальної гіпертензії, порушенні процесів перекисного окиснення ліпідів, у розвитку та підтримці інших паталогічних процесів [2,12].

Біологічна активність NOS стимулюється субстратом (L-аргінін) та деякими агоністами, у тому числі ацетилхоліном, брадикініном та ін. Але синтез NO є регульованим процесом та може гальмуватися різними аналогами L-аргініну, які є конкурентними інгібіторами NOS. При цьому N-омега-циклопорил-L-аргінін є селективним інгібітором cNOS, у той час як аміногуанидін – iNOS. Деякі інші аналоги L-аргініну, такі як N-монометил-L-аргінін (L-NMMA), N-нітро-L-аргінінметиловий ефір (L-NAME), N-нітро-L-аргінін (L-NNA) здатні гальмувати утворення NO обома ферментами [29]. Утворення NO може також гальмуватися або припинятися під впливом гемопротеїнів, метиленового блакитного, супероксидних аніон-радикалів, етанолу, глюкокорикостероїдів, індометацину.

Синтез NO мікробами може бути пов'язаний з функціонуванням бактеріальної NOS (bNOS) подібно до роботи еукаріотичної NOS. bNOS описані в групі Грам-позитивних бактерій [37]. Так, L-аргінін-залежну здатність утворювати NO демонструють bNOS Bacillus subtilis, Bacillus anthracis, Deinococcus radiodurans і Streptomyces [23].

Утворення оксиду азоту з екзогенних джерел (ферментативні та неферментативні реакції відновлення нітрат- та нітрит-іонів).

Як було показано вище, NO-синтазний механізм утворення NO – це синтез NO у присутності кисню. При патологічних процесах, які протікають на тлі гіпоксії або ішемії активність NO-синтазного механізму може знижуватись та підвищуватись активність нітритредуктазних систем [10,12].

В органах системи травлення існує декілька NOS-незалежних механізмів утворення NO. Так, за умов гіпоксії та ішемії – реперфузії ксантиноксидаза відновлює нітрат-іони до нітрит-іонів та NO. NO також є продуктом реакції H_2O_2 з аргініном [15].

Повідомляється, що NOS-незалежні шляхи виконують роль резервної системи для забезпечення NO у ситуаціях, коли ендогенний L-аргінін/NOS шлях є дисфункціональним [25].

Нітратредуктазні властивості притаманні слині [31]. Середній уміст нітритів у слині складає 6-10 мг/л за нітрит-іоном [14]. Це обумовлює надходження в організм від 6 до 10 мг/л нітритів на добу. Було розраховано, что процес відновлення нітратів у нітрити в слині дає основне навантаження нітритів на організм [14]. Використовуючи як джерело нітратів сік селери, було виявлено, що концентрація нітратів у слині окремих осіб може досягати 100 мг/л. При цьому період відновлення половинної концентрації нітратів у нітрити в слині дорівнює у середньому 12 годин і знаходиться у залежності від мікрофлори ротової порожнини людини. Нітрити, що утворюються, далі відновлюються в кишечнику до NO.

В організмі існує декілька нітритредуктазних систем [9-13,16,24,26]. Так, відновлення нітритів за участю редуктаз каталізується електронно-донорними системами мітохондрій та ендоплазматичної сітки. У крові (в еритроцитах) відновлення нітрит-іонів у NO каталізується електронно-донорними системами, що містять НАДН, НАДФН, флавопротеїни та дезоксигемоглобін.

В.П. Реутов і співавт. [13] на підставі аналізу даних літератури та результатів власних досліджень показують, що внесок гемоглобіну у відновлення нітриту в NO складає 60-70 %, міоглобіну – близько 15%, мітохондрій – приблизно 12-13% і ендоплазматичного ретикулуму – близько 2-3%. Концентрації NO, нітриту та нітратів в умовах фізіологічної норми знаходяться в крові та тканинах в межах відповідно 10^{-7}, 10^{-6} і 10^{-5} М.

Встановлено, що за умов гіпоксії нітритредуктазна активність притаманна також eNOS, яка генерує NO з великою інтенсивністю, при цьому її NO-синтазна активність знижується [20].

За добу від 0 до 10 мг нітратного азоту досягає товстої кишки у здорових людей. Дослідження in vitro показали взаємозв'язок між концентрацією нітратів та нітритів і рівнем NO, що продукується фекальною мікробіотою [31].

У щурів введення з їжею лактобацил і нітрату призводить до збільшення рівню NO у 3-8 разів у тонкій та сліпій кишках, але не в ободовій кишці [32].

Механізм продукції NO лактобактеріями та біфідобактеріями залишається недостатньо з'ясованим. Описаний неферментативний шлях відновлення нітритів до NO in vitro при зниженні pH живильного середовища до 4 [31]. Повідомляється, що головним шляхом продукції NO лактобактеріями є хімічний, а Escherichia coli та Salmonella typhimurium – біологічний (за участю відповідно періплазматичних і цитоплазматичних нітрат- і нітритредуктаз) [21].

J. Vermeiren et al. [35] установили, що мікрофлора шлунково-кишкового тракту може генерувати значну кількість NO через шлях відновлення до амонію, а не за загальноприйнятим механізмом денітрифікації або L-аргініновим шляхом.

Є підстави вважати, що ключову роль у механізмі ауторегуляції кількості NO у органах системи травлення грають слинні залози. Вважається, що саме нітрат- та нітритредуктазная складова циклу оксиду азоту є фізіологічно необхідною за умов зниження активності NO-синтазних систем, наприклад, за умов

гіпоксії [13]. Можна припустити, що введення надлишкової кількості попередників NO (нітратів і нітритів), а також інших токсичних агентів, що втручаються у функціонування циклу оксиду азоту та сполученого з ним циклу супероксидного аніон-радикала, може істотно змінювати рівень продукції NO, сприяти утворенню його високотоксичних метаболітів (наприклад, пероксинітриту). За цих умов можна очікувати порушень як з боку самих слинних залоз, так і інших органів і систем.

Повідомляється, що оксид азоту, що секретується слинними залозами, грає важливу роль в регуляції функцій серцево-судинної, бронхолегеневої, сечостатевої системи [7].

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 [9,12].

Саме утворення NO розглядається як провідний ланцюг патогенезу гострої та хронічної інтоксикації солями азотної та азотистої кислот, які є одними з найрозповсюдженіших забруднювачів довкілля. Проте досі залишається невизначеною роль у цьому процесі NO, що утворюється de novo NO-синтазами, та високоактивного метаболіту NO пероксинітриту.

Проте при моделюванні різних патологічних процесів (метаболічного синдрому, експериментального остеопорозу, хронічного сіаладеніту, хронічного пародонтиту, хронічного гінгівіту), що протікають на тлі збільшення утворення NO в організмі (модель хронічної інтоксикації нітратом натрію), нами були відзначені неоднозначні ефекти NO, що утворюється з різних джерел (у ході ферментативного та неферментативного відновлення нітрат- і нітрит-іонів, активності індуцибельних і конституціональних NO-синтаз). NO, який виробляється конституціональними NO-синтазами, на відміну від такого, що продукується індуцибельною, здатний обмежувати продукцію супероксиду мітохондріями. Виявлена суттєва роль NO-синтазного шляху утворення оксиду азоту при моделюванні патології на тлі хронічної інтоксикації нітрату натрію, що супроводжується утворенням істотно більшої кількості NO в порівнянні функціонуванням конституціональних NO-синтаз.

Таким чином, за умов продукції великої кількості NO порушення вироблення навіть порівняно незначних концентрацій оксиду азоту конституціональними NOS може мати принципове патогенетичне значення. Ми припускаємо існування механізму, при реалізації якого клітини "розпізнають" не тільки молекулярну будову, але й походження NO – чи то є продуктом нітритредуктазних реакцій, або певних NO-синтаз (індуцибельної або конституціональних).

Література

1. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А.Ф. Ванин // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 924-928.
2. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванин // Вестн. РАМН. – 2000. – №4. – С.3-5.
3. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга / И.В.Викторов // Вестн. РАМН. – 2000. – №4. – С.5-11.
4. Горен А.К.Ф. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота / Горен А.К.Ф., Майер Б. ; пер. с англ. // Биохимия. – 1998. – Т.63, Вып.7. – С. 870-880.
5. Зенков Н.К. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза / Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30-34.
6. Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс при воспалении / Е.Б. Меньщикова, Н.К. Зенков // Усп. совр. биол. – 1997. – Т.117, Вып.2. – С.155-171.
7. Мячина О.В. Асинхронный характер деятельности больших слюнных желез. Экскреция оксида азота / О.В. Мячина, А.А.Зуйкова, А.Н. Пашков [та ін.] // Буковинськ. мед. вісн. – 2006. – Т. 10, №4. – С. 106-109.
8. Недоспаев А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях / А.А. Недоспаев // Биохимия. – 1998. – Т.63, Вып.7. – С. 881-904.
9. 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
10. Реутов В.П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота / В.П. Реутов // Биохимия. – 1999. – Т.64, №5. – С.634-651.
11. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С.35-41.
12. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / [В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин, Н.С. Косицын]. – М. : Наука, 1998. – 159 с.
13. 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.
14. Цыганенко О.И Метаболизм нитратов в организме человека и животных при их поступлении с питьевой водой и пищей / О.И Цыганенко, М.В.Набока, В.С. Лапченко [и др.] // Гигиена и санитария. – 1989. – №4. – С.55-59.
15. Berry C.E. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications / C.E. Berry, J.M. Hare // J. Physiol. – 2004. – V.555, Pt. 3. – P.589-606.
16. Castello P.R. Mitochondrial cytochrome oxidase produces nitric oxide under hypoxic conditions: implications for oxygen sensing and hypoxic signaling in eukaryotes / P.R. Castello, P.S. David, T. McClure [et al.] // Cell Metab. – 2006. – V.3, №4. – P. 277-287.
17. Dahm C.C. Persistent S-nitrosation of complex I and other mitochondrial membrane proteins by S-nitrosothiols but not nitric oxide or peroxynitrite: implications for the interaction of nitric oxide with mitochondria / C.C. Dahm, K. Moore, M.P. Murphy // J. Biol. Chem. – 2006. – V.281, №15. – P.10056-10065.
18. Dejam A. Erythrocytes are the major intravascular storage sites of nitrite in human blood / A. Dejam, C.J. Hunter, M.M. Pelletier [et al.] // Blood. – 2005. – V. 106, №2. – P. 734-739.
19. Dijkstra G. Targeting nitric oxide in the gastrointestinal tract / G. Dijkstra, H. van Goor, P.L. Jansen, H. Moshage // Curr. Opin. Investig. Drugs. – 2004. – V.5, №5. – P. 529-536.
20. Gautier C. Endothelial nitric oxide synthase reduces nitrite anions to NO under anoxia / C. Gautier, F. van Fassen, I. Mikula [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Comm. – 2006. – V.341, №3. – P.816-821.
21. Gilberthorpe N.J. Nitric oxide homeostasis in Salmonella typhimurium: roles of respiratory nitrate reductase and flavohemoglobin / N.J. Gilberthorpe, R.K. Poole // J. Biol. Chem. – 2008. – V.283, №17. – P.11146–11154.
22. Giulivi C. Production of nitric oxide by mitochondria / C. Giulivi, J.J. Poderoso, A. Boveris // J. Biol. Chem. – 1998. – V.273. – P.11038-11043. 8232. Moncada S. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide / S. Moncada, E.A. Higgs // FASEB J. – 1995. – V.9. – P.1319-1330.
23. Gusarov I. Bacterial nitric-oxide synthases operate without a dedicated redox partner / I. Gusarov, M. Starodubtseva, Z-Q. Wang [et al.] // J. Biol. Chem. – 2008. –V.283, №19. – P. 13140–13147.
24. Huang Z. Enzymatic function of hemoglobin as a nitrite reductase that produces NO under allosteric control / Z. Huang, S. Shiva, D.B. Kim-Shapiro [t al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – V.115, №8. – P.2099-2107.

25. Lundberg J.O. NO generation from inorganic nitrate and nitrite: Role in physiology, nutrition and therapeutics / J.O. Lundberg, E. Weitzberg // Arch. Pharm. Res. – 2009. – V.32, №8. – P. 1119-1126.
26. Nohl H. The existence and significance of a mitochondrial nitrite reductase / H. Nohl, K. Staniek, A.V. Kozlov // Redox Rep. – 2005. – V.10, №6. – P.281-286.
27. Nussler A.K. Stimulation of the nitric oxide synthase pathway in human hepatocytes by cytokines and endotoxin / A.K. Nussler, M. Di Silvio, T.R. Billiar [et al.] // J. Exp. Med. – 1992. – V. 176. – P.261-264.
28. Pepper C.B. Nitric oxide: from laboratory to bedside / C.B. Pepper, A.M. Shah // Spectrum Int. – 1996. – V.36, №2. – P.20-23.
29. Rees D.D. Characterization of three inhibitors of endothelial nitric oxide synthase in vitro and in vivo / D.D. Rees, R.M.J. Palmer, R. Schulz [et al.] // Br. J. Pharmacol. – 1990. – V.101. – P.746-752.
30. Shiva S. Nitric oxide partitioning into mitochondrial membranes and the control of respiration at cytochrome c oxidase / S. Shiva, P.S. Brookes, R.P. Patel [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci USA. – 2001. – V. 98, №13. –P.7212-7217.
31. 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.
32. Sobko T. Generation of NO by probiotic bacteria in the gastrointestinal tract / Sobko T., Huang L., Midtvedt T. [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 2006. – V. 41, №6. – P. 985-991.
33. Suzuki H. Nitric oxide in the liver: Physiopathological roles / H. Suzuki, M. Menegazzi, A.C. Deprati [et al.] // Adv. Neuroimmunol. – 1995. – V.5, №4. – P.379-410.
34. Szabó S. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics / C. Szabó, H. Ischiropoulos, R. Radi // Nature Reviews. – 2007. – V. 6. – P. 662-680.
35. Vermeiren J. Nitric oxide production by the human intestinal microbiota by dissimilatory nitrate reduction to ammonium / J. Vermeiren, T. Van de Wiele, W. Verstraete [et al.] // J. Biomed. Biotechnol. – 2009. – V. 2009. – P. 284718.
36. Wang Y. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation / Y. Wang, P.A. Marsden // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1995. – V.4. – P.12-22.
37. Yarullina D.R. Alternative pathways of nitric oxide formation in lactobacilli: evidence for nitric oxide synthase activity by EPR / D.R. Yarullina, O.N. Il'inskaya, A.V. Aganov [et al.] // Microbiology. – 2006. – V.75, №6. – P.634-638.

Реферат

МЕХАНИЗМЫ АУТОРЕГУЛЯЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ОКСИДА АЗОТА В ОРГАНИЗМЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ИХ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Костенко В.А., Соловьева Н.В., Коваленко А.В., Левченко О.А., Сорокин Б.В., Стасюк А.А., Фартушная А.Н., Богданов А.В.

Ключевые слова: оксид азота, NO-синтазы, нитрат-и нитрит-редуктазы, цикл оксида азота, ауторегуляция, патологические процессы.

В статье проанализированы пути образования оксида азота, взаимосвязь NO-синтазных и нитрат- и нитрит-редуктазных реакций, нарушения их сопряженности в условиях патологических процессов. Сделан вывод, что в условиях продукции большого количества NO нарушение выработки даже сравнительно незначительных концентраций оксида азота конституциональными NO-синтазами может иметь принципиальное патогенетическое значение. Допускается существование механизма, при реализации которого клетки "распознают" не только молекулярное строение, но и происхождение NO – будь то продукт нитритредуктазных реакций, или определенных NO-синтаз (индуцибельной или конституциональных).

Summary

MECHANISMS OF NITRIC OXIDE AUTOREGULATION IN MAMMALS AND THEIR DISTURBANCES IN PATHOLOGIC PROCESSES

Kostenko V.A., Solov'eva N.V., Kovalenko A.V., Levchenko O.A., Sorokin B.V., Stasiuk A.A., Fartushna A.N., Bogdanov A.V.

Key words: nitric oxide, NO-synthases, nitrate and nitrite reductases, nitric oxide cycle, autoregulation, pathological processes.

The article analyzes the ways of nitric oxide formation, NO-synthases and nitrate- and nitrite-reductase reactions, and disturbances of their coupling under pathologic processes. We have concluded that NO production by constitutional NO-synthases may play a principal pathogenic role in condition of the large concentrations of nitric oxide formation. We have supposed there is a mechanism due to which cells can "recognize" not only molecular structure but also the origin of NO – whether it is a product of nitrite-reductase reactions or specific NO-synthases.