

Lykhota K.M.

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

## CLINICAL EVALUATION OF ORAL HEALTH DURING USE OF INDIVIDUALLY FABRICATED MYOFUNCTIONAL APPLIANCE AMONG PATIENTS WITH PERMANENT DENTITION.

### Summary

The article is devoted to the latest technologies and methods of orthodontic treatment, the practical usage of individually fabricated myofunctional appliance and evaluation of the effectiveness of their use. The research reveals solutions to some of the current issues such as the state of hygiene indices of patients' oral cavity for the treatment of which removable non-removable and orthodontic appliances were used. We treated and examined 187 patients aged 13 to 17 years. Patients were divided into two subgroups: In1 (patients who were prescribed elasto-positioners) and In2 (patients who we treated with non-removable appliances). Within six months, a checkup of the state of the oral health and hygiene indices was carried out among patients of both subgroups.

**Keywords:** myofunctional appliances, elasto-positioners, malocclusion, hygienic indices, relapse.

УДК 546.172.6-31:616.1/4

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО NO-РЕГУЛЮЮЧУ СИСТЕМУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Нетюхайло Л.Г., Іщейкіна Л.К., Басараб Я.О., Харченко С.В.

Українська медична стоматологічна академія

В огляді узагальнені дані наукової літератури та розкрита біологічна роль оксиду азоту, процеси його метаболізму та механізми дії.

**Ключові слова:** оксид азоту, метаболізм.

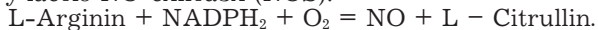
Останнім часом дуже помітний лавиноподібний ріст числа наукових публікацій по дослідженню ролі оксиду азоту. Біологічній ролі NO присвячується близько 4 тисяч статей на рік. Перші відомості про біорегуляторні властивості оксиду азоту з'явилися у 1987 році [20]. Відтоді науковий інтерес до незвичайної молекули не згасає. В 1992 році редакція журналу «Science» визнала NO молекулою року [18]. В 1998 році Р. Фурчготт, Л. Ігнаро і Ф. Міюрад отримали Нобелівську премію за розкриття механізмів дії NO. Сьогодні відомі численні властивості цієї молекули.

У вільному стані період напівжиття NO знаходиться в межах 6-30 секунд, після чого відбувається окислення газової форми до NO<sub>2</sub>- та більш високих оксидів. В розчиненому стані NO піддається окисленню з переходом в нітрити та нітрати. Це пояснює відокремленість біологічних ефектів оксиду азоту місцем його утворення [19].

NO здійснює як аутокринну, так і паракринну дію. Молекули NO, незважаючи на власну високу хімічну активність, можуть транспортуватися на відстані, що в декілька разів перевищують розміри клітин [7].

Існує два шляхи синтезу NO в організмі: нітрит-синтазний та нітритредуктазний.

Нітритсинтазний шлях полягає в утворенні NO із амінокислоти аргініну у ферментативній реакції за участю NO-синтази (NOS):



NOS у неактивній формі – це мономер, що містить декілька кофакторів і простетичних груп: ФАД, ФМН, тіолатзв'язаний гем, тетрагідрофолат, Ca<sup>2+</sup> і кальмодулін. При наявності всіх кофакторів фермент димеризується і перетворюється на активну форму. NOS в організмі людини існує у різ-

них ізоформах: нейрональна (nNOS), ендотеліальна (eNOS), які постійно містяться в клітині, та індукційна (iNOS), синтез якої індукується в клітині. У відсутності субстрату (аргініну) і тетрагідрофолату nNOS окислює НАДФН з утворенням O<sub>2</sub>- [6]. Таким чином, NOS є ферментом з багатьма можливостями регулювання.

Активні форми трьох ізоформ NOS представлені гомодимерами з молекулярною масою субодиниць 130 кДа (iNOS), 135 кДа (eNOS), 160 кДа (nNOS). В кожному мономері розрізняють декілька дискретних доменів. Починаючи з С-кінця розрізняють: редуктазний домен, який має високий ступінь гомології з цитохромом Р-450-редуктазою; невеликий кальмодулінзв'язуючий домен; оксигеназний домен, що має багато характеристик Р-450-редуктази, але без структурної гомології з останньою; Т – кінцеву послідовність, специфічну для кожної ізоформи [3].

Під впливом прозапальних та імуногенних чинників (ендотоксини, бактеріальні ліпополісахариди, γ-інтерферон, фактор некрозу пухлини (TNFβ) інтерлейкін-1) відбувається експресія гену, який відповідає за синтез iNOS [15, 17].

Під дією чинників підвищується концентрація іонів Ca<sup>2+</sup> в ендотеліальних клітинах за рахунок позаклітинного надходження чи виходу з ендоплазматичного ретикулуму. Зв'язування Ca<sup>2+</sup> з кальмодуліном активує eNOS, відбувається синтез невеликої (в пкмольях) кількості NO, яка діє в середньому не більше 5 сек. Із ендотелію NO дифундує у підлеглу гладеньку м'язову тканину і взаємодіє з гемом розчинної гуанілатциклази, що супроводжується підвищенням синтезом циклічного гуанозинмонофосфату (ц-ГМФ) [11]. ц-ГМФ – активний внутрішньоклітинний посередник, який через вплив на АТФ-азу, призводить до виходу іонів Ca<sup>2+</sup> з клітини м'язу, його розслаблення і

вазодилатції. Крім того, ц-ГМФ діє на процеси фосфорилування, активність діестерази та інші реакції. Позаклітинна дія призводить до зниження процесів агрегації тромбоцитів, росту гладенької мускулатури судин, адгезії нейтрофілів.

Потрапляючи в просвіт судини, NO реагує з гемоглобіном і його дія припиняється. Інактивація NO відбувається також у стінці кровоносної судини у реакції з супероксидним радикалом, в результаті якої утворюються стабільні нітрити та нітрати [2]. Вони є маркерами рівня NO в крові [22].

При підвищеній секреції (в нмольях) NO внаслідок активації iNOS його дія продовжується десятки секунд та відрізняється від дії малих концентрацій. Існування одного неспареного електрону в молекулі NO робить її надзвичайно реакційно здатною. При взаємодії з супероксиданіон-радикалом утворюється токсична вільнорадикальна сполука пероксинітрит (ONOO-), який інгібує мітохондріальні ферменти (акоїтаза), що обумовлює зниження синтезу АТФ, ферментів реплікації ДНК та ланцюгів ДНК.

Дія nNOS специфічна в нервовій тканині, зокрема, в ЦНС. NO бере участь в міжнейронних зв'язках в якості нейромедіатора, який змінює ефективність синаптичної передачі; регулює церебральний кровообіг. При патологічних процесах, які супроводжуються гіпоксією чи ішемією, роль нітритредуктазних систем може бути більшою у синтезі NO, ніж NO-синтазний шлях [12]. Дія цих систем пов'язана із взаємодією NO<sub>2</sub>- з дезоксигемоглобіном, який окислюється до нестабільного метгемоглобіну, а NO<sub>2</sub>- відновлюється до NO. NO взаємодіє з відновленим гемоглобіном та утворює стабільні Hb-NO – гемоглобінові комплекси, які є більш реакційно здатними, ніж комплекси O<sub>2</sub> з гемом гемоглобіну. Нітритредуктазний шлях утворення NO організмом є вагомим, зважаючи на кількість гемоглобіну в порівнянні з цитохромами, але в ході реакцій утворюється метгемоглобін. Існування нітритсинтазної системи дозволяє організму уникнути утворення надмірної кількості менш реакційноздатної з киснем сполуки і бути незалежним від надходження нітритів та нітратів.

Внутрішньоклітинними мішенями для NO є залізовмісні ферменти та білки (гуанілатциклаза, гемоглобін, мітохондріальні ферменти, ферменти циклу Кребса, ферменти синтезу білка та ДНК), білки з сульфгідрильними групами та активні форми кисню, з якими може утворювати пероксинітрит [13].

Система окису азоту діє у всіх тканинах і її вплив на метаболічні порушення важко переоцінити. Так, під дією вазодилататорних факторів, наприклад, ацетилхоліну відбувається вхід Ca<sup>2+</sup> до клітини. eNOS активується та продукує NO, настає розслаблення мускулатури. Крім того, NO інгібує агрегацію тромбоцитів за рахунок дії на розчинну гуанілатциклазу, яка є стимулом для дезагрегації. Рівень продукції NO прямопропорційно залежить від інтенсивності кровотоку. При довгостроковому спазмі і подальшій реперфузії ендотеліальні клітини здатні на «кисневий вибух». Основною пасткою для NO є супероксиданіон радикал внаслідок чого під час реперфузії відбувається спазм. Отже, кровопостачання в значній мірі залежить від окису азоту.

Інша участь в розвитку патологічних процесів iNOS. Індукція синтезу iNOS відбувається ліпополісахаридами грамнегативних бактерій, інтерлейкіном-1, інтерферонами –  $\gamma$ ,  $\alpha$ , TNF $\beta$  та інш. [14, 16]. При активації макрофагів, в яких локалізована

iNOS, відбувається утворення активних форм кисню. Пероксинітрит, як продукт реакції супероксиданіон радикалу і NO, виконує захисну дію та має цитолітичний ефект.

Дисбаланс утворення NO відіграє важливу роль в розвитку гіпотонії, шоківих станів [21], зниженні насосної функції серця та порушенні кровообігу при серцевій недостатності (через негативний іотропний вплив NO на кардіоміоцити) [24], ішемічній хворобі серця, атеросклерозі, цукровому діабеті.

Периферичний ланцюг стреслімітуючої системи, тобто реакції на рівні органів і тканин, представленої системою простагландинів, опіоїдних пептидів, антиоксидантів та інших сполук в органах і периферичних структурах нейроендокринної регуляції [5]. Вони обмежують стресорну реакцію та, відповідно, ушкодження тканин. В останні роки суттєве значення в попередженні та зменшенні стресорних реакцій надають NO-регулюючій системі.

Оксид азоту (NO) представляє сигнальну молекулу, яка володіє широким спектром дії. NO є медіатором синапсів, які названі нітрергічними. NO розслаблює кровоносні судини, сприяє гіпотонії, знижує адгезію тромбоцитів і лейкоцитів до ендотелію судин, тобто здійснює антикоагулянтний ефект. NO викликає вазодилатацию внаслідок активації розчинної гуанілатциклази, що протидіє акумуляції Ca<sup>2+</sup> та підвищує проникність ендотелію [8].

Джерелом утворення оксиду азоту є L-аргінин, реакцію синтезу NO каталізує фермент NO-синтаза (NOS) [КФ 1.14.13.39]. Відомі 3 ізоформи NOS: нейрональна (nNOS), ендотеліальна (eNOS) та індукцибельна (iNOS). Перші два ізоферменти представляють собою конститутивні ферменти, а їх синтез і активність регулюється шляхом модуляції рівня Ca<sup>2+</sup> та кальмодуліну. Експресію iNOS викликають такі стимули як токсини, запальні цитокіни та АФК [1, 4]. Підвищення продукції NO в клітинах мозку викликає їх ушкодження і загибель. Зниження продукції NO в ендотелію судин мозку призводить до вазоконстрикції та гіпоксії [4].

NO в процесі фагоцитозу утворює пероксинітрит (ONOO-), який сприяє загибелі фагоцитованих мікроорганізмів, тобто захищає внутрішнє середовище організму від персистенції мікроорганізмів. Пероксинітрит, легко проникаючи через ліпідний бішар мембран, інгібує дихальний ланцюг, знижує продукцію АТФ, а також ушкоджує ДНК [10, 23].

У старих тварин рівень стабільних метаболітів NO (нітрит- та нітрат-аніонів) у плазмі крові та судинній стінці знижується; при цьому знижується активність конститутивної NOS, проте активність індукцибельної NOS зростає.

Згідно даним М.Г. Пшенникової і співавт. [9] відмінності генетично детермінованої стійкості до стресорних ушкоджень обумовлені неоднаковою продукцією оксиду азоту. Попереднє введення інгібітора NO-синтази L-NNA викликає виразкові ушкодження шлунка у щурів Вістар і не викликає їх у щурів Август, що обумовлено більш високою базальною продукцією NO у щурів лінії Август порівняно зі щурами Вістар. NO є фактором адаптаційного захисту організму. Отже, ефективність системи продукції NO визначає міжлінійні особливості реакції слизової оболонки шлунка на стрес. Узагальнюючи механізми участі NO як компонента стресреалізуючої системи, М.Г. Пшенникова [9] підкреслює його антиадренергічну та цитопротекторну дію.

## Список літератури:

1. Проскураков С.Я. Биология окиси азота / С.Я. Проскураков, А.Г. Коноплянников, А.И. Иванников [та ін.] // Успехи соврем. биологии. – 1999. – Т. 119, № 4. – С. 380-395.
2. Волин М.С. Механизмы передачи сигнала оксидант-оксидазота в сосудистой ткани / М.С. Волин, К.А. Дэвидсон, Камински П.М. [и др.] // Биохимия. – 1998. – Т. 63, вып. 7. – С. 958-965.

3. Ивашкин В.Т. Оксид азота в регуляциифункциональнойактивностифизиологических систем / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 4. – С. 16-21.
4. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы и их роль в предупреждении ишемических повреждений сердца / Ф.З. Меерсон // Бюл. Всес. кардиол. науч. центра – 1985. – № 1. – С. 34-43.
5. Мешишен І.Ф. Біомолекули: структура та функції / І.Ф. Мешишен, В.П. Пішак, Н.П. Григор'єва. – Чернівці. – 1999. – 150 с.
6. Недоспаев А.А. Биогенный NO в конкурентных отношениях / А.А. Недоспаев // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 881-904.
7. Покровский В.И. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства / В.И. Покровский, Н.А. Виноградов // Терапевт. арх. – 2005. – Т. 77, № 1. – С. 82-87.
8. Пшенникова М.Г. Оксид азота как фактор генетически детерминированной устойчивости к стрессорным повреждениям и адаптационной защите / М.Г. Пшенникова, Н.А. Бондаренко, М.В. Шимкович // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 2001. – Т. 132, № 11. – С. 510-513.
9. Пшенникова М.Г. Депонирование оксида азота у крыс различных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии / М.Г. Пшенникова, Б.В. Смирин, О.Н. Бондаренко [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 174-181.
10. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник / А.А. Сосунов // Соросовский образовательный журн. – 2000. – Т. 6. – С. 27-34.
11. Alam T.A role for endothelium-derived NO in bone resorption / T. Alam, B.S. Moonga [et al.] // J. physiol. – 1991. – Vol. 438. – P. 307.
12. Bredt D.S. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule / D.S. Bredt, D.S. Snyder // Annu. Rev. Biochem. – 1994. – Vol. 63. – P. 175-195.
13. Corraliza I.M. Determination of arginase activity of macrofages: A micromethod / I.M. Corraliza, M.L. Campo, G. Soler, [et al.] // J. Immunol Methods. – 1994. – Vol. 174. – 1-2.
14. Gubkina S.A. Nitric oxide and its physiological complexes in systems modeling carbonyl stress and their dynamics in the body: autoref. of the diss. of Cand. of Sci. in physics and mathematics: speciality 03.00.02 «Biophysics» / S.A. Gubkina. – Moscow, 2009. – 27 p.
15. Drozdovska S.B. The dependence of sportsmen's aerobic opportunities on gene polymorphism / Visnyk Cherkaskogo Universytetu: Ser. Biological Sciences. – 2012. – Issue 2(215)1 – P. 43-52.
16. Iliin V.N. Variability of the genes defining productivity of athlete's performance in track and field jumps / V.N. Iliin, S. Drozdovskaia, V. Dosenko // Science in Olympic sport. – 2009. – № 4. – P. 24-28.
17. McCall T.B. Interleukin – 8 inhibits the introduction of nitric oxide syntetase in rat peritoneal neutrophils / T.B. McCall, R.M.J. Palmer, S. Moncada // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1992. – Vol. 186(2).
18. Miclescu A. Nitric oxide and pain: «Something old, something new» / A. Miclescu, T. Gordh // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 2009. – Vol. 53, № 9. – P. 1107-11208.
19. Moncada S. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator / S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs // Hypertension. – 1988. – № 12. – P. 365-372.
20. Moyna N.M. The effect of physical activity on endothelial function in man / N.M. Moyna, P.D. Thompson // Acta Physiol. Scand. – 2004. – № 180. – P. 113-123. doi: 10.1111/j.0001- 6772.2003.01253.x
21. Myers J. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing / J. Myers, M. Prakash, V. Froelicher et al. // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 793-801. doi: 10.1056/NEJMoa011858
22. Szabo C. DNA strand breakage, activation of poly (ADP-ribose) synthetase, and cellular energy depletion are involved in the cytotoxicity in macrophages and smooth muscle cells exposed to peroxynitrite / C. Szabo, B. Zingarelli, M. Oconnor [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1996. – Vol. 93, № 5. – P. 1753-1758.
23. Cantu-Medellin N. Xanthine oxidoreductase-catalyzed reduction of nitrite to nitric oxide: Insights regarding where, when and how / N. Cantu-Medellin, E.E. Kelley // Biological Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. – 2013. – Vol. 34, № 1. – P. 19-26.
24. Tschakovskiy M.E. Nitric oxide and muscle blood flow in exercise / M.E. Tschakovskiy, M.J. Joyner // Appl. Physiol. Nutr. Metab. – 2008. – Vol. 33, № 1. – P. 151-160.

**Нетюхайло Л.Г., Ищейкина Л.К., Басараб Я.А., Харченко С.В.**

Украинская медицинская стоматологическая академия

## **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ NO-РЕГУЛИРУЮЩЕЙ СИСТЕМЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

В обзоре обобщены данные научной литературы и раскрыта биологическая роль оксида азота, процессы его метаболизма и механизмы действия.

**Ключевые слова:** оксид азота, метаболизм.

**Netiukhaylo L.H., Ishcheikina L.K., Basarab Y.O., Kharchenko S.V.**

Ukrainian Medical Stomatological Academy

## **MODERN CONCEPTS OF NO-REGULATORY SYSTEM (REVIEW OF THE LITERATURE)**

### **Summary**

This review generalizes the provisions of scientific literature and discloses biological role of nitric oxide, process of its metabolism and mechanisms of action.

**Keywords:** nitric oxide, metabolism.