

Министерство образования Украины

СИМФЕРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

им. М.В.Фрунзе

На правах рукописи

СОВОЛЕНКО ВАЛЕНТИНА НИКОЛАЕВНА

РОЛЬ ПОЛИПЕПТИДОВ СЛЕЗИНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕГУЛИРОВАНИИ
СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ
АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ГЕМОСТАЗА У ЖИВОТНЫХ

03.00.13 Физиология человека и животных

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Симферополь - 1994

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Исследование регуляторных механизмов многоклеточных систем представляет собой одно из важнейших направлений современной биологии. Разрешение этого направления даст возможность познать механизмы индивидуального развития организмов, изучить дифференцировку и специализацию клеток, объяснить принципы регуляции специализированных тканей, обмена и воспроизведения генетической информации. Понимание регуляторных механизмов роста, развития и взаимосвязи клеток, систем и органов позволяет более глубоко познать биологические процессы, протекающие в многоклеточном организме и их изменения в условиях патологии. Поиск новых биологических регуляторов и изучение механизма их действия является ключевым в современной биологии.

До настоящего времени одной из самых малоизученных проблем является взаимодействие структурных элементов тканей в многоклеточном организме (Аджиев О.Д., 1988; Тепермен Дж., Тепермен Х., 1989). Рядом ученых выдвинуто и подтверждено предположение о наличии в организме особых биологических регуляторов (Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., 1974, 1978, 1981-1984; Хавинсон В.Х. с соавт. 1990; Чипенс Г.И., 1984), названных цитомединами, которые осуществляют перенос информации, необходимой для функционирования, развития, взаимодействия клеточных популяций. Цитомедины - соединения полипептидной природы, обеспечивающие клеточные взаимосвязи в пределах того органа, в котором они образуются.

Главной функцией цитомединов является защитная функция и участие в управлении генетическим гомеостазом, в том числе гомеостазом, свободнорадикальным окислением (СРО), физиологической антиоксидантной системой (ФАС), репаративными и адаптационными процессами, кроветворением, неспецифической резистентностью организма (Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., 1983; Кузник Б.И., 1989; Кузник Б.И. с соавт., 1989). Цитомедины способны воздействовать не только на здоровые клетки, но и на состояние метаболических процессов в поврежденных клетках, изменяют их, и тем самым нормализуют функцию. Доказано, что цитомедины, полученные из разных тканей и клеток, влияют на клеточный, гуморальный иммунитет, состояние гемостаза, перекисное окисление липидов (ПОЛ) и ФАС. С помощью изучения более тонких механизмов действия цитомединов устанавли-

что эти препараты способны воздействовать на активность К, Na и Са АТФ-аз, изменять фосфолипидный состав мембран. Не исключено, что подобные свойства присущи многим цитомединам, но выражены они в разной степени и зависят во многом от того, из какой ткани выделен препарат, от функционального состояния тканей, вида патологического процесса. Заслуживают самого пристального внимания эксперименты по изучению регуляторного действия цитомединов, для которых присущи специфические цитомединовые влияния, а также дополнительные эффекты, характерные для других органоспецифических полипептидов (Хузин В.И. и соавт., 1989).

За последние годы из самых различных органов и тканей получены новые биологически активные соединения, которые входят в класс цитомединов. Их экспериментальное изучение является одной из основных проблем, ибо есть все основания считать, что в ближайшее время они найдут самое широкое применение в клинической практике (Ашмарин И.П., 1984; Аюшев О.Д., 1988; Витковский Ю.О., 1990; Кайдашев И.П. и соавт., 1992; Литвиненко Н.В., 1992; Сиденко Ю.И., 1992).

Слюнные железы тесно связаны с другими органами и системами, выполняют многообразные функции и продуцируют ряд чрезвычайно важных биологически активных веществ (Барабаш Р.Д., 1971; Васильев В.Н. и соавт., 1982; Сукманский О.И., 1991). В генезе повреждений слюнных желез существенная роль принадлежит реакциям ПОЛ и нарушениям гемостаза, которые тесно связаны между собой. Но попытка устранения этих нарушений антиоксидантами и антикоагулянтами не принесла ожидаемых результатов. По-видимому, это связано с тем, что применение этих веществ не прерывало патогенетической цепочки ПОЛ-гемостаз. С этой точки зрения заслуживает внимания препарат, приготовленный из самой слюнной железы. Его влияние более комплексно, так как он обладает антиоксидантными, антикоагулянтными и антиагрегационными влияниями.

Цель и задачи исследования. В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось изучение влияния полипептидов, выделенных из ткани подчелюстной слюнной железы, на состояние свободнорадикального окисления липидов (СРО), физиологической антиоксидантной системы и гемостаза у экспериментальных животных в норме и при моделировании патологических состояний подчелюстной слюнной железы.

Для решения цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить состояние свободнорадикального окисления, физиологической антиоксидантной системы, гемостаза и тромбоцитоактивных свойств тканей подчелюстной слюнной железы у интактных животных.
2. Изучить данные процессы в крови и тканях подчелюстной слюнной железы у животных при различных экспериментальных состояниях (фтористая интоксикация, острый и хронический стресс, травма и удаление подчелюстной слюнной железы), сопровождающихся нарушениями процессов СРО липидов, активности ФАС, гемостаза, тромбоцитоактивных свойств ткани слюнной железы.
3. Изучить состояние морфофункциональных свойств тканей подчелюстной слюнной железы и некоторые показатели СРО липидов, ФАС и гемостаза при экспериментальном асептическом сиадените.
4. Изучить влияние комплекса полипептидов слюнной железы на состояние СРО липидов, активность ФАС, гемостаз и тромбоцитоактивные свойства ткани в норме и при данных экспериментальных состояниях.

Научная новизна. Впервые определена зависимость состояния процессов свободнорадикального окисления липидов, физиологической антиоксидантной системы, гемостаза и тромбоцитоактивных свойств от морфо-функциональных особенностей тканей подчелюстной слюнной железы в норме и при экспериментальных состояниях. Установлено, что изменение процессов СРО липидов приводит к нарушениям активности ФАС, гемостаза и тромбоцитоактивных свойств ткани.

В экспериментах на животных впервые доказано, что применение полипептидного препарата слюнных желез, при различных экспериментальных воздействиях, оказывало значительное нормализующее действие, которое проявилось в повышении адаптационных свойств гомеостатических систем. Это выражалось в том, что нормализовались показатели СРО, ФАС, гемостаза и тромбоцитоактивные свойства ткани слюнной железы. Комплекс полипептидов обладает значительным регенераторным действием.

Полученные результаты демонстрируют наличие взаимосвязи между гемостазом и перекисным окислением липидов, образующих единую систему защиты организма. Эта взаимосвязь в значительной степени может быть опосредована цитомединами.

Практическая ценность работы. В результате выполненной работы установлены механизмы взаимосвязи процессов СРО, активности ФАС, гемостаза и тромбоцитоактивных свойств в ткани слюнной железы, механизмы их пептидэргической регуляции. Раскрытие межсистемных вза-

имодельствий, с одной стороны, дает возможность понять происходящие процессы в слюнной железе в норме и может быть использовано для более полного понимания нарушений функций слюнных желез, а с другой - позволяет более рационально определить пути их коррекции, так как биохимические и физиологические сдвиги наблюдаются намного раньше клинических.

Результаты работы внедрены в научные исследования ЦНИЛ, кафедр терапевтической стоматологии, патологической физиологии Полтавского медицинского стоматологического института, в учебном процессе, в курсе лекций и практических занятий по темам "Физиология крови", "Физиология полости рта" на кафедре нормальной физиологии Полтавского медицинского стоматологического института; по теме "Окислительно-восстановительные процессы в биологических мембранах" на кафедре биологической химии Полтавского медицинского стоматологического института, на кафедре химии Полтавского государственного педагогического института.

На защиту выносятся следующие положения:

1. У интактных животных в тканях подчелюстной слюнной железы существует прямая корреляционная зависимость между системами гемостаза, свободнорадикального окисления липидов и физиологической антиоксидантной системой.
2. При экспериментальных воздействиях (стресс, фтористая интоксикация, травма, удаление, воспаление слюнных желез), приводящих к изменению реакций СРО, происходит нарушение регуляторных механизмов гемостаза и СРО и, как следствие, ухудшение морфофункционального состояния тканей слюнной железы.
3. Применение при различных экспериментальных воздействиях цитомединов, выделенных из тканей подчелюстной слюнной железы, в значительной степени оказывает регуляторное влияние на гемостаз, СРО и ФАС, и как результат, выраженный нормализующий эффект, который проявляется в ингибировании патогенетических механизмов развития патологии слюнной железы.

Апробация диссертации. Материалы диссертации были доложены на VI, VII, VIII межвузовской конференции молодых ученых "Физиология и патология ПОЛ, гемостаза и иммуногенеза" (Полтава, 1990, 1991, 1992); научной конференции молодых ученых и специалистов (Донецк, 1991); IV Всесоюзном симпозиуме "Стресс, адаптация и дисфункции" (Вильнюс, 1991); Всесоюзной конференции "Физиология и патология гемостаза" (Полтава, 1991); межвузовской научно-методической конфе-

рекции по проблемам естественных наук (Полтава, 1992); научной конференции, посвященной 70-летию профессора П.Т.Максименко (Полтава, 1992); конференции "Обмен веществ в норме и патологии" (Тюмень, 1992); VI Украинском биохимическом съезде (Киев, 1992); международном симпозиуме "Пептидные биорегуляторы - цитомины" (С.-Петербург, 1992); научно-практической конференции "Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены (Полтава, 1993); конференции по нетрадиционной медицине (Полтава, 1993).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 23 научных работы.

Объем работы. Диссертация является фрагментом темы: шифр ИИ. 30.00.0001.91 "Изучение роли сопряжения свободно-радикальных и гемокоагулирующих механизмов в патогенезе пародонтита и разработка методов его патогенетической терапии пептидами".

Диссертация изложена на 198 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов и литературы.

Работа иллюстрирована таблицами (37), рисунками (15) и микрофотографиями (9). Указатель литературы включает 224 отечественных и 103 иностранных источников литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных в работе задач нами были проведены экспериментальные исследования контрольных и опытных серий на 256 крысах линии Вистар обоего пола и крови 25 здоровых доноров. Опыты проведены на интактных животных и животных с разными экспериментальными состояниями.

Объектами исследования служили цельная кровь, плазма, сыворотка, ткани подчелюстной слюнной железы животных. В работе использовали комплекс щелочных полипептидов, полученных по методу В.Г.Морозова и В.Х.Хавинсона (1974) из подчелюстных слюнных желез методом уксусно-кислой экстракции с последующим осаждением, очисткой и лиофилизацией.

Кровь для исследования у крыс забирали на фоне гексенадового наркоза шприцом из полости сердца. В дальнейшем ее смешивали с цитратом натрия (3,8 % раствор) в соотношении 9:1. Для получения богатой тромбоцитами плазмы цитратную кровь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 7 минут, для получения плазмы бедной тромбо-

цитами - при 3000 об/мин в течение 20 минут. Для определения продуктов деградации фибриногена и фибрин-мономерных комплексов кровь смешивали в силикозированной пробирке с охлажденной цитрат-ис-Е-аминокапроновой кислотой в соотношении 9:1.

Были проведены опыты, посвященные изучению гемостаза, тромбоцитозактивных и свободнорадикальных свойств ткани подчелюстной слюнной железы интактных животных, и состояния этих свойств при экстремальных воздействиях (интоксикация, стресс, травма, удаление слюнной железы, воспаление), которые реально встречаются у разных категорий населения.

В работе использованы методики моделирования фтористой интоксикации, острого и хронического эмоционально-болевого стресса ЭВС), травмы, удаления, асептического воспаления подчелюстной слюнной железы (Таблица 1.).

Таблица 1.

Группы экспериментов на крысах

№ серии	Экспериментальное воздействие	Возраст (мес)	Количество животных	Препарат суточная доза	Длительность опыта (дни)
1	2	3	4	5	6
1.	Интактные	7	12	-	-
2.	Интактные	7	10	физ. р-р 0,2 мл	7
3.	Интактные + пептид	7	10	полипептид 1 мг/кг	7
4.	Интактные	7	12	-	-
5.	Фтористая интоксикация	6	12	NaF 10 мг/кг	30
6.	Фтористая интоксикация + пептид	6	11	физ. р-р 0,2 мл NaF 10 мг/кг полипептид 1 мг/кг	30
7.	Интактные	7	12	-	-
8.	Острый стресс	7	14	физ. р-р 0,2 мл	7
9.	Острый стресс + пептид	7	12	полипептид 1 мг/кг	7
10.	Интактные	7	12	-	-
11.	Хронический стресс	7	10	физ. р-р 0,2 мл	12
12.	Хронический стресс + пептид	7	12	полипептид 1 мг/кг	12
13.	Интактные	7	12	-	-
14.	Травма слюнной железы	6	14	физ. р-р 0,2 мл	21
15.	Травма слюнной железы + пептид	6	14	полипептид 1 мг/кг	21
16.	Интактные	7	12	-	-
17.	Удаление слюнной железы	6	15	физ. р-р 0,2 мл	21
18.	Удаление слюнной	6	12	полипептид	21

1 :	2	3 :	4	5	6
	железы + пептид			1 мг/кг	
19.	Интактные	7	12	-	-
20.	Асептическое воспаление	7	14	скипидар 0,2 мл физ. р-р 0,2 мл	14
21.	Асептическое воспаление + пептид	7	12	скипидар 0,2 мл полипептид 1 мг/кг	14

Фтористую интоксикацию вызывали у крыс введением в ежедневный пищевой рацион в течение 30 дней натрия фторида из расчета 10 мг/кг веса животного (Бакалян П.А., Антонян О.А., 1980). Опытной группе животных вводили внутримышечно комплекс полипептидов слюнной железы из расчета 1 мг/кг веса в течение 7 дней.

Острый ЗЭС воспроизводили в форме невроза тревоги по методике O.Desiderato (1974). Хронический ЗЭС воспроизводили по методике В.И.Кресюн (1983). Количественно острый и хронический стресс оценивали по степени язвообразования слизистой желудка (Виноградов В.Г., Полонский В.М., 1983), определяя частоту и множественность поражений.

Удаление слюнной железы производили по методике Левичкого А.П. (1977). Животных брали в опыт спустя 2 недели после операции.

Травму подчелюстной слюнной железы моделировали по Денисову А.В., Михайлову В.В. (1981).

Асептическое воспаление воспроизводили в форме скипидарного паротита по методике Сахарова Ю.К. (1978).

Полученный препарат для определения его влияния на изучаемые показатели использовали *in vitro* на крови здоровых доноров в дозировках 1,4 мкг/мл, 14 мкг/мл, 70 мкг/мл, предварительно растворяя его в физиологическом растворе. Животным его вводили внутримышечно в дозе 0,2 мл из расчета 1 мг/кг веса в течение 7 дней. За контроль принимали животных, которым в течение 7 дней вводили 0,2 мл 0,9 % натрия хлорида.

В работе использовали наборы "АПТВ-тест", "Аггристин плюс" фирмы "Reanal" (Будапешт), наборы для определения времени рекальцификации, протромбинового, тромбинового времени, антигирсыбина-III, ПДФ и РФМК фирмы "Диагностикум" (Львов).

О состоянии системы гемостаза и фибринолиза свидетельствовали время рекальцификации (Bergelhof H.D., Roka L. 1954), протромбиновое время (Quick A.J.), тромбиновое время (Biggs R.M. и соавт.,

1976), каолиновое время (Балуда В.П. и соавт., 1980), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) (Biggs R.M., 1976), антитромбин-III (Hansen A. и др., 1963), фибриноген (Котовицкова М.А., Федорова З.Д., 1966), протаминсульфатный тест (Niewiarowski S., Gurewicz V., 1971), этаноловый тест (Breen F.A. и соавт., 1968), ЦДФ и РФМК (Балуда В.П. и соавт., 1980), фибринолиз зуглобулинов (Андреев Г.В. и соавт., 1981). Исследования тромбоцитоактивных свойств тканей подчелюстных слюнных желез проводили согласно метода определения антиагрегационной активности, описанной для стенки сосудов у человека (Лакин К.М. и соавт., 1971), агрегацию тромбоцитов проводили по методике Лусова В.А. с соавт. (1971).

Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу (Jager F.S., 1968), накоплению продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (малоновый диальдегид - МДА) (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972), по уровню диеновых конъюгатов (Воскресенский О.Н., Туманов В.А., 1972). Состояние антиоксидантной системы определяли по активности антиоксидантных ферментов (АО): супероксиддисмутаза (СОД) (Брусев О.С. и др., 1976), каталазы (Архинова О.Г., 1988), церулоплазмина (Колб В.Г. и др., 1982).

Методом радиоммунного анализа определяли концентрацию гормонов (инсулина, кортизола) (Семенов В.Д., Семенова Н.В., 1979) с использованием наборов, разработанных институтом биоорганической химии АН Белоруссии. Радиоактивность проб исследовали с помощью счетчика "Гама-12".

Обработку материала для гистологического исследования проводили по общепризнанным методикам (Роймес В., 1954).

Все полученные результаты обработаны с помощью вариационно-статистического анализа для связанных и несвязанных между собой наблюдений с определением показателя достоверности по Стьюденту. Проведен корреляционный анализ. Расчеты выполнены на компьютере "Искра 1030".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Состояние свободнорадикального окисления липидов, активность антиоксидантных ферментов и гемостаз у

НИКЕТИННЫХ ЗИБОУШЫХ

Проведенные нами исследования показали, что в тканях подче-

достной слюнной железы интактных крыс уровень реакций СРО липидов намного выше, чем в крови. Об этом свидетельствует степень накопления МДА в процессе 1,5-часовой инкубации, которая в ткани подчелюстной слюнной железы в 7,5 раза выше ($1,83 \pm 0,36$ мкмоль/г ткани), чем в крови ($0,244 \pm 0,05$ мкмоль/мл эритроцитов). В сравнении с кровью у этих животных разная активность АО ферментов - СОД повышена (кровь - $1,85 \pm 0,01$ нмоль НО /мин млн эритроцитов, слюнные железы - $2,19 \pm 0,14$ нмоль НО /мин), а каталазы снижена (кровь - $8,04 \pm 0,02$ нмоль НО /мин млн эритроцитов, слюнные железы - $4,012 \pm 0,33$ нмоль НО /мин). В связи с этим можно предположить, что при воздействии факторов, усиливающих ПОЛ, активность АО ферментов окажется недостаточной для поддержания равновесия патологических процессов в ткани подчелюстной слюнной железы. J. Monboisse и соавт. указывают на прямое действие активных форм кислорода на ткани. СРО приводит к деградации мембран клеток, увеличению их проницаемости и попаданию в кровяной ток фрагментов мембран, в частности, фосфолипидов, обладающих тромбопластическими свойствами. Поэтому, при свободнорадикальной патологии обязательна и активация свертывания крови (Мищенко В.П., 1987, 1989). Чем выше уровень АО ферментов, тем ниже показатели, характеризующие свертываемость крови (Мищенко В.П., 1985). Продукты СРО могут и непосредственно усиливать коагуляционные свойства крови. СРО принимает участие в активации синтеза индукторов агрегации - эндоперекисей, простагландинов и тромбоксанов, ингибировании образования природного антиагреганта - простаглицина и активации процесса свертывания крови (Григлевски Р.И., 1985, 1987; Токото К., 1984).

Наши исследования показали, что ткани подчелюстной слюнной железы владеют антиагрегационными свойствами, так как достоверно ингибируют агрегацию тромбоцитов. Это свидетельствует о значительной активности в слюнной железе веществ простаглицинового природы.

Исследованием показателей свертывания крови и фибринолиза установлено, что эти процессы проходят значительно быстрее у крыс, чем у людей, что связано с более высоким уровнем обменных процессов.

Корреляционным анализом, проведенным между показателями СРО, свертыванием крови, фибринолизом и тромбоцитсативными свойствами тканей слюнной железы установлена достоверная прямая связь между ними. Это указывает на то, что СРО липидов играет большую роль в

регуляции состояния гемореологических свойств и, как следствие, метаболизма в тканях подчелюстной слюнной железы.

Поэтому мы изучили состояние этих взаимоотношений в экстремальных условиях, при которых резко возрастает СРО, и возможность коррекции данных состояний полипептидами, выделенными из ткани слюнной железы.

2. Состояние свободнорадикального окисления липидов, активности антиоксидантных ферментов, свертывания крови при действии комплекса полипептидов подчелюстных слюнных желез в опытах *in vitro* и *in vivo*

Эксперименты, проведенные *in vitro* на крови здоровых доноров показали, что комплекс полипептидов, выделенный из ткани слюнной железы в минимальной и максимальной дозе на показатели ПОЛ, состояние физиологической АО системы, гемостаза, агрегационные свойства тромбоцитов влияния не оказал. По представлениям Г.М.Яковлева, В.Г.Морозова и В.К.Хавинсона (1987), цитомедины участвуют в биорегуляции многоклеточного организма, способствуют восстановлению и сохранению многих внутриклеточных регуляторных механизмов поддержания гомеостаза. Учитывая, что кровь, взятая у здоровых доноров, не подвергалась воздействию каких-либо патологических факторов, полученный нами отрицательный результат вполне закономерен.

При введении полипептидов слюнной железы здоровым животным в дозе 1 мг на 1 кг веса снижалось накопление МДА крови в процессе 1,5 часовой инкубации (в 2,44 раза), хотя при этом исходный уровень ТБК-активных продуктов достоверно повышался (на 15 %). Изменялась активность АО ферментов: каталазы и церулоплазмينا снижалась (на 23 % и 12 % соответственно), а СОД повышалась (на 23 %). Исходя из этого, можно было предполагать у данного комплекса полипептидов способность снижать уровень процессов перекисидации.

Наряду с уменьшением концентрации вторичных продуктов ПОЛ под влиянием пептидов слюнной железы мы не отметили изменений в показателях свертывания крови. Тем не менее увеличилась продолжительность растворения зуглобулинового сгустка (на 26,5 %). Это, возможно, свидетельствует о наличии в составе полипептидов слюнной железы соединений, являющихся ингибиторами сериновых протеаз, которые и приводят к торможению фибринолиза.

На процессы ПОЛ, состояние АО системы и антиагрегационные свойства ткани слюнной железы у здоровых животных комплекс поли-

пептидов слюнной железы влияния не оказал.

В связи с вышеизложенным и перспективностью применения цитомединов, мы решили использовать цитомедин из тканей слюнной железы с целью ингибирования патологических процессов, развивающихся в слюнной железе при различных экспериментальных воздействиях. Предпосылкой для его использования явилось то, что исследование цитомединов в нашей лаборатории показало, что все они ингибируют ПОЛ, нормализуют активность ФАС, показатели гемостаза и фибринолиза при их нарушении.

3. Состояние свободнорадикального окисления липидов, активности антиоксидантных ферментов, свертывания крови при действии полипептидов подчелюстных слюнных желез при экспериментальных состояниях

3.1. При остром эмоционально-болевым стрессе

Различные стрессорные воздействия на организм животных и человека сопровождаются повреждением клеточных мембран, существенную роль в механизмах развития которых играет активация перекисного окисления липидов (Бречко В.В., 1983; Меерсон Ф.З., 1984; Тарасенко Л.М. с соавт., 1989), расстройства микроциркуляторного и коагуляционного гемостаза (Варес Ю.А., 1979; Алиев М.А. с соавт., 1984; Андреев Г.В. с соавт., 1987; Литвиненко Н.В., 1992). При разных видах стресса осуществляется и активация АОС организма (Голиков П.П., 1987).

Эти процессы связывают с усилением функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы, что приводит к усиленному выбросу катехоламинов и глюкокортикоидов в кровяное русло (Наган А.Х. с соавт., 1978; Горизонтов П.Д. с соавт., 1983).

У животных после воздействия острого стресса мы наблюдали в 90 % случаев наличие язв слизистой желудка, их значительную площадь, в 100 % случаев подслизистые кровоизлияния. При этом повышался уровень кортикостероидов (при стрессе в 70 % случаев в крови опытных животных наблюдались максимальные показатели).

Исследованиями установлено, что во время острого стресса в тканях слюнной железы значительно возрастали процессы СРО липидов. Об этом, в частности, свидетельствует увеличение ТБК-активных продуктов до (на 21,58 %) и после (на 48,06 %) инкубации и почти 3-х кратное увеличение МДА в процессе накопления.

Синдром пероксидации наблюдался на фоне активации СОД (на

14,61 %) и снижения активности каталазы (на 32,20 %).

В крови мы также отмечали усиление реакций пероксидации: в 2,76 раза увеличивался спонтанный гемолиз эритроцитов и в 9 раз уровень накопления МДА в процессе инкубации. Возрастала активность АО ферментов: СОД и каталазы - на 22,7 % и 23,44 % соответственно, а также увеличивалась концентрация церулоплазмينا в сыворотке крови (на 18,77 %).

Под влиянием такого стресса происходит усиление антиагрегационных свойств тканей подчелюстной слюнной железы крыс. Так, если у интактных животных под влиянием тканей слюнной железы достоверно снижалась агрегация тромбоцитов, то во время острого ЭБС эти процессы были более выражены. По сравнению с интактными животными уменьшился угол агрегации тромбоцитов на 11,04 %, СИАТ - на 11,72 %, изменение оптической плотности - на 17,74 % и увеличилось время агрегации тромбоцитов на 19,03 %. Это антиагрегационное действие ткани подчелюстной слюнной железы при остром ЭБС, по-видимому, опосредовано активацией симпатико-адреналовой системы. Так, по данным E.Horton и соавт. (1980), стимуляция периферических симпатических ганглиев на изолированной брыжейке кролика повышает выделение простагландина, что опосредовано действием адреналина и норэпинефрина (Зеркаль В.П., 1983).

Нами установлено, что острый ЭБС приводит к активации свертывания крови и фибринолиза, а также к снижению антикоагулянтной активности, в частности, антитромбина-III. Активация свертывания крови, во многом, обусловлена внутрисосудистым микрогемолизом эритроцитов (Пономарева Т.А. с соавт., 1989) и изменением прокоагулянтных свойств мембран клеток тканей и эритроцитов и попаданием фрагментов мембран, которые владеют тромбопластическими свойствами в кровоток (Мищенко В.П. и соавт., 1981-1991).

Развитие явления гиперкоагуляции, гиперфибринолиза, появление положительных тестов паракоагуляции позволяют предположить наличие у большинства животных первой фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, что вполне закономерно для развития стрессорных повреждений.

Взаимосвязь нервных и гормональных компонентов, которые принимают участие в управлении стрессорной реакцией (Робу А.И., 1989), подтверждает изменение содержания гормона инсулина в крови: его уровень снижается в 3 раза по сравнению с интактными животными.

Таким образом, в механизме развития катаболической фазы стрессорного повреждения существенное значение играет повышение интенсивности ПОЛ крови и тканей слюнных желез, ослабление активности физиологической АОС, нарушение микроциркуляции, активация свертывания крови и фибринолиза, что в конечном итоге приводит к повреждению тканей слюнных желез.

Применение комплекса полипептидов слюнной железы при остром стрессе позволило существенно ($p < 0,05$) снизить уровень ПОЛ, о чем свидетельствует снижение ТБК-активных продуктов и накопления МДА в процессе инкубации (на 97,81 %) по сравнению со стрессированными животными. Вместе с тем, наблюдается достоверное повышение активности каталазы и снижение активности СОД. Нормализующий эффект на показатели СРО липидов комплекс полипептидов проявляет и в крови животных.

Уменьшение повреждающего действия стресса на фоне введения полипептидов подтверждается тем, что у этих животных снижается степень ulcerогенного эффекта. Эти процессы сопровождались уменьшением количества кортизола в сыворотке крови (в 3,7 раза) и увеличением уровня инсулина.

При этом наблюдается коррегирующий эффект на состояние системы гемостаза и фибринолиза. Исчезают признаки ДВС-синдрома.

Повышение тромбоцитоактивных свойств тканей слюнной железы (увеличение угла, изменение оптической плотности, СМАТ и уменьшение времени агрегации тромбоцитов) под влиянием полипептидов, очевидно связано с торможением ПОЛ.

Все вышесказанное свидетельствует о протективном действии комплекса полипептидов слюнной железы при остром ЭВС. Это возможно связано с тем, что полипептиды восстанавливают дисбаланс эндогенных цитомединов, который наблюдается сразу после стресса (Будажпова Д.Ц., 1988) и тем самым предотвращают повреждающее действие стресса.

3.2. При хроническом эмоционально-болевым стрессе

Хронический ЭВС оказал более выраженное влияние на ткани поджелудочной слюнной железы. Это сопровождалось более резким увеличением уровня СРО липидов (практически в 4 раза выше накопление МДА по сравнению с интактными животными), чем при остром ЭВС, на фоне истощения активности ферментов АО системы (СОД и каталазы).

Подобные изменения СРО липидов мы наблюдали и в крови живот-

ных, но кровь более защищена от свободных радикалов, что связано с высоким уровнем активности АО ферментов. Обращает на себя внимание и то, что в крови возрастает уровень церулоплазмينا, который относят к реактантам острой фазы воспаления. При этом падает устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу.

Следствием хронического стресса и активации ПОЛ в организме крыс явилась гиперкоагуляция, ослабление антикоагулянтной системы, ингибирование ферментов фибринолитической системы и 100 % язвообразование слизистой оболочки желудка.

Усиление проагрегационной активности ткани слонной железы, наблюдаемое нами при хроническом ЭБС, по нашему мнению, подтверждает мембрано-деструктивное действие стресса и связано с появлением большого количества эндоперекисей, которые являются субстратом для тромбоксанов, уровень которых в значительной степени зависит от уровня реакций ПОЛ и возрастает с их усилением (Алиев М.А. и соавт., 1984).

Из наших результатов следует, что при хроническом ЭБС как и при остром развивается ДВС: гиперкоагуляция, снижение активности АТ-III, положительные паракоагуляционные тесты, повышение уровня продуктов деградации фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов и угнетение фибринолиза. Изменяется содержание гормонов в кровотоке: повышается уровень кортикостероидов и снижается инсулина. При этом повышаются тромбоцитоактивные свойства ткани слонной железы.

Изучение процессов СРО липидов показало, что после введения комплекса полипептидов значительно снижается уровень вышеуказанных реакций и достигает уровня интактных животных, активируются ферменты АО системы, нормализуется антиагрегационная активность тканей слонных желез. Положительное действие полипептидов при стрессе подтверждается снижением язвообразования в желудке и нормализацией содержания гормонов.

Все это приводит к ликвидации явления гиперкоагуляции, усилению антикоагулянтной и фибринолитической активности крови.

Таким образом, ведущим звеном повреждения слонных желез при стрессе и инициации целого ряда патологических реакций является активация процессов СРО липидов и биополимеров. Это приводит к изменению уровня гомеостатического регулирования ее тканей. Наши исследования убедительно доказывают регулирующее действие полипептидов слонных желез при экспериментальной патологии, преимущест-

венно связанной с генерализацией внутриклеточного свободнорадикального окисления (стресс).

4. Состояние свободнорадикального окисления липидов, активности антиоксидантных ферментов и свертывания крови при действии комплекса полипептидов подчелюстных слюнных желез при их патологии

4.1. При механической травме

Механическое повреждение любого участка тела вызывает реакцию напряжения, характеризующуюся активацией симпатико-адреналовой системы и, следовательно, нарастанием содержания катехоламинов в крови как и при ЭВС (Левен П.И., Чирятев Е.А., 1986).

У животных с травмой подчелюстной слюнной железы мы наблюдали резкое усиление процессов СРО. В крови увеличилась концентрация вторичных продуктов ПОЛ и снизилась активность ферментов АОС. В ткани слюнной железы эти процессы были более выражены. Так, на фоне резкого роста (в 9,5 раз) продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой /ТБК/, отмечено снижение активности СОД (в 3 раза) и каталазы. Повышенный расход антиоксидантов в условиях стресса, чем и является в данной ситуации травма, связан с окислением мобилизованных из жировых депо липидов - субстратов ПОЛ (Леонов В.В., 1963). Возможно, что снижение активности АО ферментов является основной причиной такой резкой активации ПОЛ в условиях травмы. О повышении СРО липидов свидетельствует повышение активности церулоплазмينا и уровня спонтанного гемолиза эритроцитов.

При липопероксидации возможно усиление процесса фосфолипилиза с последующей метаболизацией арахидоновой кислоты по циклооксигеназному и липоксигеназному пути и образованием лейкотриенов и тромбоксанов (Fisher M., Lipser R., 1985; Villacura A. в спіавт., 1989). Эти продукты обладают вазоконстрикторным и агрегирующим тромбоциты действием, поэтому вполне закономерно было ожидать усиление коагуляционного потенциала крови при данной патологии.

При исследовании свертывающей системы обнаружено укорочение времени рекальцификации, тромбинового, протромбинового, каолинового времени и АЧТВ. Левен с соавт. (1986) установил снижение содержания прокоагулянтов, что связано с их усиленным потреблением коагуляционным путем. При этом активизируется фибринолиз и нарастает снижение содержания антикоагулянтов. Активация фибринолиза, которая, возможно, обусловлена появлением в крови избытка активатора

плазминогена (Ардоэоров А.Г. с соавт., 1969) - следствие потребления финогена, приводящего к гипофибриногемии. Образование фибрина, видимо, не единственная причина активации фибринолиза при травме, спровоцировать фибринолиз может и сопровождающая травму адреналинемия. Раздражение хеморецепторов обуславливает усиленный выход активаторов плазминогена в кровоток (Калишевская Т.М., 1982).

Изменения в свертывающей системе крови сопровождались повышением тромбоцитоактивных свойств ткани подчелюстной слюнной железы, о чем свидетельствовало повышение угла агрегации, изменения оптической плотности и СИАТ.

Таким образом, механическую травму можно отнести к патологиям, возникающим в экстремальных условиях, при которых активируется СРО липидов и биополимеров, влекущее за собой изменения в системе гемостаза в целом.

Введение комплекса полипептидов приводило к снижению интенсивности СРО, о чем свидетельствует нормализация активности АО ферментов и накопления вторичных продуктов ПОД как в ткани, так и крови животных. Восстановилась антиагрегационная активность ткани подчелюстной слюнной железы, исчезли из кровотока продукты паракоагуляции и ПДФ, нормализовались показатели свертывающей системы крови.

Таким образом, комплекс полипептидов оказывает эффективное положительное влияние на систему СРО, микроциркуляцию и гемостаз, что подтверждает наличие биорегуляции на всех уровнях живого организма.

4.2. При удалении подчелюстных слюнных желез

Слюнные железы играют большую роль в обеспечении гомеостаза организма. Даже неполная сиаденэктомия, проведенная у новорожденных животных, тормозит последующий их рост. Это нарушение постнатального развития организма связано не столько с выключением слюнной железы из процессов пищеварения (Львов И.Ф. с соавт., 1985), сколько с расстройством их общерегулирующих функций (Аруин Л.И. с соавт., 1987). Удаление подчелюстной слюнной железы у крыс способствует возникновению у них язвенно-эрозивных поражений слизистой оболочки желудка (Левицкий А.П., Коваленко А.Ф.).

Нами установлено, что при удалении подчелюстной слюнной железы изменяется и состояние биохимических процессов организма. Так мы наблюдали повышение уровня ТБК-активных продуктов, снижение ак-

тивности каталазы, повышение активности СОД и церулоплазмينا, что свидетельствует об активации процессов СРО липидов крови. О наличии синдрома пероксидации свидетельствует и повышение спонтанного гемолиза эритроцитов.

Все это, как и при травме приводило к развитию гиперкоагуляции в крови, снижению антикоагулянтов (АТ-III) на фоне увеличения концентрации фибриногена. При этом повышалась активность ферментов фибринолитической системы.

Комплекс полипептидов слюнной железы устранял явления пероксидации и гиперкоагуляции в крови, активировал антикоагулянтную систему, снижал до уровня интактных животных концентрацию продуктов деградации фибриногена и продукты паракоагуляции, нормализовал активность ферментов АСС.

Учитывая тот факт, что в опытах *in vivo* комплекс полипептидов слюнной железы снижает степень накопления МДА, повышает активность СОД, можно предположить что нормализующее влияние на СРО пептид оказывает благодаря наличию факторов, ингибирующих его уровень. Возможно, этот механизм связан с подавлением супероксиданионрадикал-генерирующей функцией нейтрофилов.

4.3. При асептическом воспалении подчелюстной слюнной железы

В соответствии с современными представлениями воспаление - это возникшая в ходе эволюции стереотипная защитно-приспособительная местная сосудисто-тканевая реакция живых систем на действие патогенного раздражителя, вызывающего повреждение. В нашем случае патогенным раздражителем был скипидар. Скипидар, введенный в ткань железы, можно полагать, разрушает в первую очередь мембраны клеток.

У крыс уже на 3 день после индукции асептического воспаления установлено повышение СРО липидов крови и ткани слюнной железы. Так, накопление МДА в ткани слюнной железы возросло в 3 раза. При этом упала активность АО ферментов, что очевидно связано с расщеплением этих ферментов на погашение интенсивной вспышки ПОД. В крови накопление МДА повышается в 18,8 раза на фоне снижения активности СОД, повышения активности каталазы и церулоплазмينا. Все это привело к снижению устойчивости эритроцитов к перекисному гемолизу.

Выявленное нами снижение активности СОД и усиление каталитических свойств каталазы свидетельствовали о дифференцированной ре-

акции АО системы при воспалении подчелюстной слюнной железы.

Активация ПОЛ при воспалении подтверждается и в других работах (Гидэмский Е.Л. с соавт., 1990), которые моделировали асептическое каррагениновое воспаление, регистрируя при этом нарастание МДА и снижение АО активности сыворотки.

Ко II неделе воспаления уровень МДА в крови и ткани слюнной железы незначительно снижается. При этом возрастает активность АО ферментов в ткани железы, в крови активность СОД увеличивается, а церулоплазмينا, который является реактантом острой фазы воспаления, уменьшается. На том же уровне остается устойчивость эритроцитов к перекисному гемолизу.

Повышение ПОЛ, очевидно, связано с выделением свободных радикалов макрофагами, которые накапливаются вокруг инородного тела и с недостаточностью компенсаторных механизмов АОС.

Не удивительно, что изменению интенсивности процесса ПОЛ сопутствовали изменения свертывания крови и фибринолиза. Обращает на себя внимание тот факт, что эти изменения носили фазовый характер. На 3-й день воспаления наблюдаются явления гиперкоагуляции и гипофибринолиза, ко II-й неделе воспаления эти реакции сменяются ослаблением коагулирующих и усилением фибринолитических свойств крови.

Вполне вероятно, что эти изменения свертывания крови и фибринолиза обусловлены попаданием в кровоток тканевых гемоккоагулирующих и фибринолитических соединений из воспаленной железы.

При асептическом воспалении повышаются тромбоцитоактивные свойства ткани подчелюстной слюнной железы как к 3-му дню воспаления, так и ко II-ой неделе наблюдений, хотя и менее выражены.

Введение комплекса полипептидов слюнной железы позволило снизить уровень ПОЛ и повысить функциональное состояние АО защиты в крови и ткани подчелюстной слюнной железы. Комплекс полипептидов оказал антикоагулянтное действие, активировал фибринолиз, снизил тромбоцитоактивные свойства ткани подчелюстной слюнной железы.

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что полипептиды слюнной железы обладают регулирующим действием на процессы ПОЛ, свертывание крови и тромбоцитоактивные свойства подчелюстных слюнных желез, что косвенно подтверждает тесную взаимосвязь между этими процессами в живом организме. В общих чертах механизм действия препарата, что изучался можно представить в следующем виде:



Рис. 7.1. Гипотетическая схема механизмов действия комплексов полипептидов слюнной железы

Установленное специфическое действие цитомединов на функциональную активность различных популяций клеток, характеризуется изменением внутрислеточного содержания циклических нуклеотидов и интенсивностью синтеза ДНК (Моровов В.Г., Хавинсон В.Х., 1983). Предполагается, что в основе механизма действия цитомединов лежат процессы межклеточного обмена и трансмембранного переноса специфической информации. При этом необходимо подчеркнуть возможность саморегуляции с помощью цитомединов количества и функциональной активности клеточных элементов популяции. Нарушение медиаторной регуляции и соответственно переноса специфической информации ведет к развитию патологии межклеточных коопераций, что неизменно сопровождается снижением устойчивости организма к повреждающим факторам и дальнейшей дезинтеграции живой материи. Введение цитомединов в организм способствует восстановлению регуляторных механизмов.

Анализ эволюционного значения цитомединов позволяет выдвинуть предположение о наличии подобного принципа биорегуляции на всех уровнях живой материи, что подтверждает единство регуляторных механизмов в биогенезе.

ВЫВОДЫ

1. Ткани подчелюстной слюнной железы крыс обладают высоким уровнем реакций СРО липидов (по сравнению с кровью) и характеризуются антиагрегационными свойствами.
2. Комплекс полипептидов слюнной железы в физиологической дозе в опытах *in vitro* не оказывает влияния на СРО, ФАС, свертывание крови.
3. У интактных животных комплекс полипептидов слюнной железы оказывает влияние на показатели: СРО липидов и ФАС крови (снижает накопление МДА, активность каталазы и церулоплазмينا и повышает активность СВД) и вызывает торможение фибринолиза.
4. Фтористая интоксикация, острый и хронический стресс являются патогенетическими факторами повреждения слюнной железы, что проявляется усилением ПОЛ и изменением состояния ФАС ткани железы, гиперкоагуляцией. При фтористой интоксикации и хроническом стрессе повышаются тромбоцитоактивные свойства слюнной железы и ингибируются ферменты фибринолитической системы, а при остром стрессе усиливаются антиагрегационные свойства и активируются ферменты фибринолитической системы. Комплекс полипептидов слюнной железы снижает СРО липидов при данных экспериментальных состояниях, что в свою очередь приводит к нормализации показателей свертывания крови, фибринолиза и тромбоцитоактивных свойств ткани.
5. Удаление слюнной железы сопровождается повышением СРО липидов, изменением состояния системы АО защиты клеток, развитием гиперкоагуляции и гиперфибринолиза. Под влиянием полипептидного препарата из слюнных желез наступает нормализация указанных показателей.
6. Повышение СРО липидов, снижение антиоксидантной защиты являются ведущими факторами повреждения слюнных желез при травме и асептическом воспалении, что сопровождается развитием гиперкоагуляции, торможением фибринолиза и усилением тромбоцитоактивных свойств ткани. Комплекс полипептидов слюнной железы стимулирует ФАС, ингибирует процессы ПОЛ и восстанавливает показатели гемостаза.
7. Комплекс полипептидов слюнной железы может найти широкое применение в качестве лечебного препарата при поражениях слюнной же-

лезы, а также как профилактическое средство при фтористой интоксикации, остром и хроническом стрессе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние полипептидов слюнной железы на гемостаз и перекисное окисление липидов при стрессе//Научная конференция молодых ученых и специалистов:Тез. докл.- Донецк, 1990.- С.53 (соавторы Ю.И.Силенко, Г.И.Попсуйко, С.И.Силейко).
2. Роль перекисного окисления липидов в повреждении слюнной железы при фтористой интоксикации//Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммунитета:Тез.докл. III Всесоюзной конференции молодых ученых и специалистов.-Полтава, 1991.- С.87 (соавтор Ю.И.Силенко).
3. Роль полипептидов слюнной железы в регуляции процессов свободнорадикального окисления, иммунитета и гемостаза//Там же.- С.88 (соавтор Ю.И.Силенко).
4. Стресс протективное действие полипептидов слюнной железы//Стресс, адаптация и дисфункции:Тез.докл. III Всесоюзного симпозиума.-Килинцев,1991.-С.212 (соавторы Ю.И.Силенко, В.К.Пархоменко, И.П.Кайдашев, В.П.Мищенко).
5. Взаимосвязь гемокоагулирующей активности красных клеток крови и процессов перекисного окисления липидов при экспериментальном сиалядените и коррекции его полипептидом слюнной железы//Регуляторные пептиды в норме и патологии:Сб.науч.работ.-Чита, 1991.-С.33 (соавторы Л.Е.Лысенко, Ю.И.Силенко, В.К.Пархоменко).
6. Роль комплекса полипептидов слюнной железы при экспериментальном сиалядените//Там же.- С.54.
7. Вплив деяких екологічних факторів на життєдіяльність тваринного організму//Перші карішинські читання:Матеріали міжвузівської науково-методичної конференції з проблем природничих наук.-Полтава, 1992.- С.18 (соавторы Гребенникова В.Ф., Звягольська І.М., Наливайко О.М. и др.).
8. Перспективність застосування органоспецифічних цитомединів в стоматології//Наукова естафета ювіляра:Тез.доповідей наукової конференції, присвяченої 70-річчю проф. П.Т.Максименка.-Полтава, 1992.- С.167-169 (соавторы Ю.И.Силенко).
9. Взаимосвязь свободнорадикального окисления и гемокоагуляционных свойств крови и ткани слюнной железы в эксперименте//Физиология

- и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза: Тез. докл. VIII Всесоюзной конференции молодых ученых и специалистов. - Полтава, 1992. - С.74.
10. Роль свободнорадикального окисления липидов при травматическом сиаладените // Там же. - С.75.
 11. Компенсаторные реакции ткани слюнной железы на подострое ионизирующее облучение // Там же. - С.76.
 12. Морфо-функциональные изменения в поднижнечелюстных слюнных железах при травматическом сиаладените // Там же. - С.110 (соавторы М.Ю. Жукова, Ю.И. Силенко).
 13. Стан ферментів фібринолітичної системи при гострому і хронічному стресам // ІУ Український біохімічний з'їзд: Тез. доповідей. - Київ, 1992. - Ч.1. - С.142 (соавторы Ю.И. Силенко, Н.И. Дигтярь, Е.В. Хмель).
 14. Вивчення впливу поліпептидних біорегуляторів на активність АО ферментів в експерименті // Там же. - С.143 (соавторы Ю.И. Силенко, М.Ю. Жукова и др.).
 15. Применение препарата слюнной железы при различных экспериментальных патологиях // Пептидные биорегуляторы - цитомедины: Тез. докл. симпозиума. - С. - Петербург, 1992. - С.129 (соавторы Ю.И. Силенко, Л.Э. Веснина, М.Ю. Жукова).
 16. Роль цитомединов слюнной железы в регуляции регенераторных процессов поднижнечелюстных желез // Биорегуляция и биоэнергетика: Тез. докл. конф. по нетрадиционной медицине. - Полтава, 1993. - С.8 (соавторы М.Ю. Жукова, Ю.И. Силенко).
 17. Роль цитомединов в функции слюнной железы // Там же. - С.17.
 18. Нормализующий эффект цитомединов слюнной железы при фтористой иятоксикации // Фтор. Проблемы экологии, биологии, медицины, гигиены: Матер. научно-практич. конференції. - Полтава, 1993. - С.80.
 19. Состояние тканей слюнной железы при сиаладените // Актуальні питання стоматології дитячого віку і ортодонтії: Матер. допов. републ. наук. конф. - Полтава, 1993. - С. 187-188 (соавторы М.Ю. Жукова, Ю.И. Силенко).
 20. Межсистемные механизмы регуляции при воспалении слюнной железы // Системно-антисистемная регуляция в норме и патологии: Науч. труды третьего междунар. симп. "Системно-антисистемная регуляция в живой и неживой природе". - Киев, 1993. - С.230-232.
 21. Механізми патогенеза захворювань слюнных желез при фтористой иятоксикації // Физиология и патология перекисного окисления ли-

пидов, гемостаза и иммуногенеза:Тез. докл. конф. молодых ученых.- Полтава, 1993.- С.156- 157.

22.Реакция слюнной железы на травматическое повреждение//Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза:Тез. докл. конф. молодых ученых.- Полтава, 1993.- С.158-159.

23.Коррекция воспаления слюнной железы с помощью полипептидов//Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза:Тез. докл. конф. молодых ученых.- Полтава, 1993.- С.160-161.