

Вплив L-аргініну та корвітину на окисно-нітрозативний стрес у шкірі щурів за умов підвищеного вмісту нітрату натрію

Д.О. Хміль, В.О. Костенко

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава;
e-mail: ratofiziolog@umsa.edu.ua

Досліджували вплив поєднаної дії L-аргініну та водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на маркери окисно-нітрозативного стресу в шкірі щурів за умов 30-добової їх інтоксикації нітратом натрію (200 мг/кг за добу). Сумісне внутрішньоочеревинне введення L-аргініну (500 мг/кг) та корвітину (10 мг/кг у перерахунку на кверцетин), раз на 3 доби, починаючи з 15-ї доби інтоксикації, зменшувало утворення у тканинах шкіри пероксинітриту, супероксидного аніон-радикала ($\cdot O_2^-$) НАДФН-залежними (ендоплазматичний ретикулум та NO-синтаза) та НАДН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами, знижувало приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, за час інкубації у прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині. Значення цих показників були істотно нижчими, ніж при окремому застосуванні наведених препаратів. Поєднаний вплив L-аргініну та кверцетину за умов експерименту підвищував активність аргінази та супероксиддисмутази у тканинах шкіри, що істотно перевищувало результати серії з призначенням тільки однієї із цих сполук. Зроблено висновок, що поєднане введення L-аргініну і корвітину є більш ефективним засобом попередження окисно-нітрозативного стресу в шкірі щурів за умов надлишкового надходження в організм нітрату натрію порівняно з окремим застосуванням, зменшує в тканинах шкіри утворення активних форм кисню і азоту ($\cdot O_2^-$ та пероксинітриту), збільшує антиоксидантний потенціал, підвищує активність аргінази та супероксиддисмутази.
Ключові слова: інтоксикація нітратами; L-аргінін; кверцетин; окисно-нітрозативний стрес; шкіра.

ВСТУП

На переважній більшості території України виявлено стабільне забруднення ґрунтів і питної колодязної води нітратами з перевищенням гранично допустимих концентрацій у 2-5 та у 7-35 разів відповідно. На 43% території країн Європи вміст нітратів становить 25-50 мг/л, на 25% території – понад 50 мг/л [1]. Це створює передумови до значно більшого надходження цих сполук у організм людини і тварин. Типовим механізмом дії нітратів вважається їхнє відновлення до нітрит-іонів і далі – до оксиду азоту (NO) з ризиком утворення таких надзвичайно токсичних сполук, як активні форми азоту (пероксинітрит, діоксид азоту тощо) [2, 3].

© Д.О. Хміль, В.О. Костенко

В останні роки NO розглядається як важливий медіатор у фізіології шкіри. Він бере участь у забезпеченні її бар'єрно-захисних функцій, підтримці нормального кровотоку в мікроциркуляторному руслі, опосередковує процес ацетилхолініндукованої вазодилатації, регулює норадренергічну трансмісію і електричну провідність [4, 5]. Наслідком виявлення таких властивостей NO було створення низки мазей, кремів, гелів та інших лікарських форм і косметичних засобів, що містять його донатори. Водночас NO відомий як цитотоксичний агент, що виявляє прооксидантні і апоптотичні властивості, пригнічує біоенергетичні і репаративні процеси [2, 6].

Нещодавно показано, що у разі надмірного надходження до організму екзогенних

джерел NO порушується механізм авторегуляції вмісту цієї молекули в тканинах («цикл оксиду азоту»). Це супроводжується гіперактивацією індукбельної ізоформи NO-синтази (iNOS) і розвитком пов'язаного з нею окисно-нітрозативного стресу [6, 7]. Обмеження останнього відбувається за участю конститутивних ізоферментів NO-синтази. У наш час доведена здатність кверцетину впливати на активність ферментів, які беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпази, ліпоксигенази, циклооксигенази), блокувати вільнорадикальні процеси [8]. Повідомляється про його здатність пригнічувати убіквітинзалежний протеоліз комплексу транскрипційного ядерного фактора κB (NF-κB) з інгібіторним білком IκB, що порушує деградацію останнього під дією протеасоми [9]. Це створює передумови для усунення можливості NF-κB-залежної експресії низки генів, значна кількість з яких кодує білки-ефектори окисно-нітрозативного стресу (прозапальні цитокіни, металопротеїнази, iNOS тощо) [10]. Нещодавно встановлено, що введення інгібіторів NF-κB супроводжується підвищенням антиоксидантної та колагенопротективної дії субстрату NOS і аргінази – L-аргініну [11, 12]. Проте ефективність поєднаного застосування L-аргініну та кверцетину для корекції наслідків окисно-нітрозативного стресу за умов надлишкового утворення NO з екзогенних джерел (модель хронічної інтоксикації нітратом натрію) залишається нез'ясованою.

Метою нашої роботи було вивчення впливу сумісної дії L-аргініну та водорозчинної форми кверцетину (корвітину) на маркери окисно-нітрозативного стресу в шкірі білих щурів при надмірному надходженні в організм нітрату натрію.

МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 180-220 г, розподілених на 5 груп: 1-ша – інтактні

тварини, 2-га – з відтворенням 30-добової інтоксикації нітратом натрію, в 3-5-й групах, починаючи з 15-ї доби інтоксикації вводили такі сполуки, як L-аргінін, водорозчинну форму кверцетину (корвітин) та сумісно L-аргінін і кверцетин відповідно. Нітрат натрію призначали інтрагастрально за допомогою зонда в дозі 200 мг/кг у вигляді водного розчину [13]. Використання цієї методики дало змогу відтворити надмірне утворення і депонування NO в шкірі у вигляді парамагнітних комплексів з гемовим і негемовим залізом [6]. L-аргінін (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) і корвітин (комплекс кверцетину з полівінілпіролідом виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна) призначали у дозі 500 та 10 мг/кг (у перерахунку на кверцетин) раз на 3 доби. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом, дотримуючись положення «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Стандартні зразки шкіри вирізали з ділянки спини.

Оцінювали показники окисного (сумарна активність NO-синтази – NOS) та неокисного (активність аргінази та орнітиндекарбоксілази) шляхів метаболізму L-аргініну [7]. Концентрацію пероксинітриду в гомогенаті визначали спектрофотометрично за поглинанням на довжині хвилі 355 нм [7]. Утворення супероксидного аніон-радикала ($\cdot\text{O}_2^-$) у гомогенаті шкіри оцінювали спектрофотометрично при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з індукторами у вигляді НАДН і НАДФН для оцінки продукції $\cdot\text{O}_2^-$ відповідно НАДН-залежним (мітохондріальним) і НАДФН-залежними (мікросомальним і NOS) електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ) [14].

Рівень ПОЛ у тканинах визначали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу. Стан антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації, а також за активністю

антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази.

Отримані результати статистично обробляли. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. Для їх порівняння використовували критерій t Стьюдента для незалежних вибірок, якщо вони відповідали нормальному розподілу, коли не підлягали – непараметричний метод – тест Мана-Вітні. Для множинного порівняння використовували поправку Бонфероні, а при розподілі, який відрізняється від нормального, – критерій Краскела-Уоліса. Статистичні розрахунки проводили з використанням програми «StatisticSoft 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При введенні нітрату натрію в тканинах шкіри збільшувалася вдвічі ($P < 0,001$) сумарна активність NOS (табл. 1), а концентрація пероксинітриду – на 41,8% ($P < 0,01$). При цьому активність аргінази істотно не змінювалася, а орнітиндекарбоксилази – знижувалася на 33,1% ($P < 0,001$) порівняно зі значеннями інтактної групи.

Отримані результати свідчать про порушення авторегуляції вмісту NO в тканинах

шкіри. При цьому замість зменшення ендогенного синтезу NO при надходженні в організм значної кількості його екзогенного донатора (нітрату натрію) підвищувалася активність NOS. Наслідком цього є розвиток нітрозативного стресу, пов'язаний з підвищенням концентрації активних форм азоту, зокрема, пероксинітриду. Зниження активності орнітиндекарбоксилази супроводжується порушенням синтезу поліамінів з подальшим розладом клітинної проліферації і біосинтезу білка [15].

Введення L-аргініну суттєво не впливало на сумарну активність NOS і аргінази, а також концентрацію пероксинітриду в тканинах шкіри порівняно з результатами 2-ї групи. Водночас ця амінокислота підвищувала активність іншого ферменту аргіназного метаболічного шляху – орнітиндекарбоксилази – на 62,6% ($P < 0,001$). У разі дії корвітину зменшувалася сумарна активність NOS на 28,6% ($P < 0,01$), а концентрація пероксинітриду на 28,8% ($P < 0,02$) порівняно зі значеннями контрольної групи.

Одержані результати узгоджуються з тим, що кверцетин, як інгібітор активації NF-κB на етапі протеасомної деградації IκB та подальшої транслокації вільних компонентів NF-κB

Таблиця 1. Посиданий вплив L-аргініну та кверцетину на показники нітроксидергічної та аргіназної систем шкіри за умов надлишкового надходження у організм нітрату натрію ($M \pm m$, $n=35$)

Показники	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію			
		Контроль	L-аргінін	Корвітин	L-аргінін і корвітин
Сумарна активність NO-синтази, мкмоль(NO_2^-)/хв·г·білка	4,67±0,16	9,38±0,54 *	8,89±0,50 *	6,70±0,60 **, **	5,73±0,25 *, **, ***, ***, **
Пероксинітрид, мкмоль/г	0,98±0,03	1,39±0,13 *	1,25±0,06 *	0,99±0,03 **, **	0,73±0,03 *, **, ***, ***, ***, ***, **
Активність аргінази, мкмоль/хв·г білка	1,94±0,17	1,60±0,13	1,61±0,07	1,60±0,08	1,99±0,05 **, ***, ***, ***, **
Активність орнітиндекарбоксилази, нмоль/хв·г гомогенату	235,3±11,9	157,4±9,1 *	255,9±11,8 **, **	244,6±12,1 **, **	267,8±4,9 *, **

Тут і далі: * $P < 0,05$ порівняно зі значеннями інтактних шурів; ** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями контрольної групи; *** $P < 0,05$ порівняно зі значеннями тварин, яким вводили L-аргінін; **** – $P < 0,05$ порівняно зі значеннями тварин, яким вводили корвітин.

у ядро клітини, здатний порушувати експресію гена iNOS із закономірним зменшенням біосинтезу та активності цього ферменту [9].

Введення корвітину суттєво не позначалося на активності аргінази, проте підвищувало активність орнітиндекарбоксилази у тканинах шкіри на 55,4% ($P < 0,001$) порівняно зі значеннями 2-ї групи. У разі поєднаної дії L-аргініну та кверцетину зменшувалася сумарна активність NOS, яка була нижче на 38,9% ($P < 0,001$) від контрольної групи та на 35,5% ($P < 0,001$) 3-ї групи. При цьому вміст пероксинітриду на 47,5% ($P < 0,001$) був нижче відповідного значення 2-ї групи, на 41,6% ($P < 0,001$) 3-ї групи, на 26,3% ($P < 0,001$) 4-ї групи. За умов поєднаної дії L-аргініну та кверцетину підвищувалася активність аргінази, яка на 24,4% ($P < 0,02$) перевищувала відповідний результат 2-ї групи та на 23,6% ($P < 0,001$) і 24,4% ($P < 0,01$) – 3-ї та 4-ї груп.

Активність орнітиндекарбоксилази на 70,1% ($P < 0,001$) була більшою, ніж значення 2-ї групи, але суттєво не відрізнялася від результатів 3-ї та 4-ї груп. Це створює передумови для більш активної утилізації L-аргініну в аргіназному метаболічному шляху, в якому утворюється низка життєво важливих сполук – орнітин, цитрулін, глутамат, глутатіон, поліаміни тощо [15, 16].

Інтотоксикація нітратом натрію супроводжувалася зростанням продукції O_2^- НАДФН-залежними (мікросомальним і NOS) і НАДФН-залежним (мітохондріальним) ЕТЛ на 42,5 ($P < 0,001$) і 57,0% відповідно ($P < 0,001$) відповідно порівняно з показниками інтактної групи (табл. 2).

Відомою є здатність NO викликати одноелектронне відновлення кисню при взаємодії з металовмісними центрами цитохромів і FeS-кластерами дихального ланцюга мітохон-

Таблиця 2. Поєднаний вплив L-аргініну та кверцетину на вільнорадикальні процеси та антиоксидантний захист у тканинах шкіри за умов надлишкового надходження у організм нітрату натрію ($M \pm m$, $n=35$)

Показники	Інтактні тварини	Введення нітрату натрію			
		Контроль	L-аргінін	Корвітин	L-аргінін і корвітин
Продукція супероксидного аніон-радикала, нмоль/с·г гомогенату НАДФН-залежними електронно-транспортними ланцюгами	20,18±0,71	28,75±0,75 *	29,51±0,75 *	25,16±0,48 **, **	22,19±0,44 **, ***, ****
НАДФН-залежним (мітохондріальним) електронно-транспортними ланцюгами	21,61±0,34	33,92±0,71 *	30,98±0,45 **, **	29,06±0,47 **, **	24,73±0,50 **, ***, ****
Концентрація сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, мкмоль/кг гомогенату	20,88±2,73	46,05±1,81 *	39,66±3,11 *	28,98±1,84 **, **	24,76±1,47 **, ***, **
Приріст концентрації сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, за час інкубації, мкмоль/кг гомогенату	14,53±2,24	30,8±2,37 *	21,94±5,22	15,73±3,56 **, **	7,59±0,90 **, ***, ****, ****
Активність супероксиддисмутази, од. акт.	0,28±0,03	0,14±0,01 *	0,21±0,02 **, **	0,26±0,02 **, **	0,31±0,01 **, ***, ****
Активність каталази, мккатал/г гомогенату	0,14±0,01	0,07±0,01 *	0,11±0,01 **, **	0,10±0,02	0,14±0,01 **, **

дрій [2] та цитохром Р450-залежними оксидоредуктазами ендоплазматичного ретикулула [17]. Наслідком надлишкової генерації активних форм кисню і азоту ($\cdot\text{O}_2^-$, NO, пероксинітриту) є активація ПОЛ у тканинах шкіри. Так, при відтворенні інтоксикації нітратом натрію концентрація ТБК-активних сполук збільшувався в 2,2 рази ($P < 0,001$) порівняно зі значенням інтактної групи. Приріст цих речовин за час інкубації у прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині підвищувався в 2,12 рази ($P < 0,001$), що свідчить про виснаження антиоксидантного потенціалу в тканинах шкіри. Це підтверджується зниженням активності антиоксидантних ферментів – СОД і каталази – на 50% ($P < 0,001$).

Застосування кверцетину зменшувало у тканинах шкіри продукцію $\cdot\text{O}_2^-$ НАДФН- і НАДН-залежними ЕТЛ на 12,5% ($P < 0,01$) та 14,3% ($P < 0,001$) відповідно порівняно зі значеннями 2-ї групи, а також концентрації ТБК-активних сполук та їхній приріст на 37,1% ($P < 0,001$) та 48,9% ($P < 0,01$). Активність СОД у тканинах шкіри підвищувалася на 85,7% ($P < 0,01$). Введення L-аргініну тваринам істотно не впливало на генерацію $\cdot\text{O}_2^-$ НАДФН-залежними ЕТЛ у тканинах шкіри, проте зменшувало продукцію цього радикала НАДН-залежним ЕТЛ на 8,7% ($P < 0,01$) порівняно зі значенням 2-ї групи. Концентрація ТБК-реактивних та її приріст за час інкубації істотно не змінювалися. Активність СОД і каталази збільшувалися на 50% ($P < 0,01$) і 57,1% ($P < 0,02$) відповідно порівняно з результатами 2-ї групи.

У разі поєднаної дії L-аргініну та кверцетину генерація $\cdot\text{O}_2^-$ НАДФН-залежними і мітохондріальним ЕТЛ була на 22,8% ($P < 0,001$) та 27,1% ($P < 0,001$) менша щодо значень 2-ї групи, на 24,8% ($P < 0,001$) та 20,2% ($P < 0,001$) 3-ї групи, на 11,8% ($P < 0,01$) та 14,9% ($P < 0,001$) 4-ї групи. При цьому концентрація ТБК-активних продуктів була на 46,2% ($P < 0,001$) менше, ніж значення 2-ї групи та на 37,6% ($P < 0,001$) 3-ї групи. Приріст концентрації цих

сполук за час інкубації був на 75,4% ($P < 0,001$) менше такого 2-ї групи, на 65,4% ($P < 0,02$) 3-ї групи, на 51,7% ($P < 0,05$) 4-ї групи. Водночас значно підвищувалася активність СОД, яка в 2,21 рази ($P < 0,001$) перевищувала результат 2-ї групи, на 47,6% ($P < 0,001$) 3-ї групи, на 19,2% ($P < 0,05$) 4-ї групи. Активність каталази суттєво не відрізнялася від такої у 3-й і 4-й групах.

Таким чином, поєднана дія L-аргініну та кверцетину є більш ефективним засобом обмеження вільнорадикальних процесів у тканинах шкіри, ніж окрема дія цих засобів. Безпосередньо L-аргінін виявляє антирадикальні властивості зменшенням ризику генерації $\cdot\text{O}_2^-$ при усуненні роз'єднання роботи NOS [18], пригнічення активності ксантинооксидази та мієлопероксидази [19].

Введення інгібіторів NF- κ B, зокрема JSH-23 (4-метил-N-(3-фенілпропіл)бензол-1,2-діаміну), *in vivo* значно збільшує антиоксидантну дію L-аргініну [11, 12]. За цих умов, коли зменшується залежна від NF- κ B експресія гена iNOS, збільшується утилізація L-аргініну конститутивними NOS і аргіназним метаболічним шляхом, наслідком чого є зменшення продукції $\cdot\text{O}_2^-$ мітохондріями, ендоплазматичним ретикулулом та власне NOS, обмеження утворення пероксинітриту, покращення проліферативних процесів [11, 12]. Здатність кверцетину пригнічувати активацію NF- κ B [9] дає змогу сподіватися на залучення цього механізму в забезпечення ефективного антирадикального захисту при його поєднаному введенні разом із L-аргініном.

Отже, сумісне введення L-аргініну і кверцетину є більш ефективним засобом попередження окисно-нітрозативного стресу в шкірі щурів за умов надлишкового надходження в організм нітрату натрію порівняно з окремим застосуванням, зменшує в тканинах шкіри утворення активних форм кисню і азоту (супероксидного аніон-радикала та пероксинітриту), збільшує їхній антиоксидантний потенціал, підвищує активність аргінази та супероксиддисмутази.

Д.А. Хміль, В.А. Костенко

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА И КОРВИТИНА НА ОКИСЛИТЕЛЬНО-НИТРОЗАТИВНЫЙ СТРЕСС В КОЖЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ НИТРАТА НАТРИЯ

Исследовано влияние сочетанное действие L-аргинина и водорастворимой формы кверцетина (корвитина) на маркёры окислительно-нитрозативного стресса в коже крыс в условиях 30-суточной интоксикации нитратом натрия (200 мг/кг в сутки). Совместное внутривнутрибрюшинное введение L-аргинина (500 мг/кг) и корвитина (10 мг/кг в пересчете на кверцетин), раз на 3 сут, начиная с 15-х суток интоксикации, уменьшало образование в тканях кожи пероксинитрита, супероксидного анион-радикала (O_2^-) НАДФН-зависимыми (эндоплазматический ретикулум и NO-синтаза) и НАДН-зависимой (митохондриальной) электронно-транспортными цепями, снижало прирост концентрации соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, за время инкубации в прооксидантном железоаскорбатном буферном растворе. Величины этих показателей существенно уступали соответствующим данным, полученным при отдельном применении указанных препаратов. Сочетанное влияние L-аргинина и кверцетина в условиях эксперимента повышало активность аргиназы и супероксиддисмутазы в тканях кожи, которые существенно превышали результаты групп с назначением только одного из приведенных соединений. Сделан вывод, что совместное введение L-аргинина и корвитина является более эффективным средством предупреждения окислительно-нитрозативного стресса в коже крыс в условиях избыточного поступления в организм нитрата натрия по сравнению с отдельным применением, уменьшает в тканях кожи образование активных форм кислорода и азота (O_2^- и пероксинитрита), увеличивает антиоксидантный потенциал, повышает активность аргиназы и супероксиддисмутазы.

Ключевые слова: интоксикация нитратами; L-аргинин; кверцетин; окислительно-нитрозативный стресс; кожа.

D.O. Khmil', V.O. Kostenko

EFFECT OF L-ARGININE AND CORVITIN ON OXIDATIVE-NITROSATIVE STRESS IN SKIN OF RATS EXPOSED TO EXCESSIVE SODIUM NITRATE

This experiment was aimed at studying the effect of combined action produced by L-arginine and water-soluble form of quercetin (corvitin) on the markers of oxidative-nitrosative stress in the skin under 30-day intoxication with sodium nitrate (200 mg/kg per day). The combined intraperitoneal administration of L-arginine (500 mg/kg) and corvitin (10 mg / kg in terms of quercetin), once every three days starting

from the 15th day of intoxication, reduced the formation of peroxyxynitrite, production of superoxide anion radical (O_2^-) by NADPH-dependent (endoplasmic reticulum and NO-synthase) and NADH-dependent (mitochondrial) electron transport chains in the skin tissues, decreased the concentration of compounds reacting with thiobarbituric acid products during incubation in the prooxidant iron-ascorbate buffer solution. The values of these indicators were significantly inferior to the corresponding data obtained by the separate administration of these substances. The combined effect of L-arginine and quercetin in the experimental conditions increased the activity of arginase and superoxide dismutase in the skin tissues, that significantly exceeded the results of the series, in which above mentioned compounds were used separately. We can conclude the combined administration of L-arginine and corvitin is more effective in preventing oxidative-nitrosative stress in the skin of rats exposed to excessive intake of sodium nitrate compared with their separate application, and reduces the production of reactive oxygen and nitrogen species (O_2^- and peroxyxynitrite), increases the antioxidant potential, and enhances the activity of arginase and superoxide dismutase.

Key words: nitrate intoxication; L-arginine; quercetin; oxidative-nitrosative stress; skin.

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava; e-mail: patofiziolog@umsa.edu.ua

REFERENCES

1. Butovskiy RO. Problems of chemical pollution of soils and groundwater in the European Union countries. *Agrokhimiya*. 2004; (3):74-81. [Russian].
2. Nitric Oxide: Biology and Pathobiology. (Eds LJ Ignarro). 2nd Edition. Academic Press; 2010.
3. Omar SA, Webb AJ, Lundberg JO, Weitzberg E. Therapeutic effects of inorganic nitrate and nitrite in cardiovascular and metabolic diseases. *J Intern Med*. 2016 Apr; 279(4):315-36.
4. Adler BL, Friedman AJ. Nitric oxide therapy for dermatologic disease. *Future Sci OA*. 2015 Aug 1; 1(1):FSO37.
5. Del Rosso JQ, Kircik LH. Spotlight on the Use of Nitric Oxide in Dermatology: What Is It? What Does It Do? Can It Become an Important Addition to the Therapeutic Armamentarium for Skin Disease? *J Drugs Dermatol*. 2017 Jan 1; 16(1):s4-s10.
6. Kostenko VA, Solov'eva NV, Kovalenko AV. Mechanisms of nitric oxide autoregulation in mammals and their disturbances in pathologic processes. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr Med Stomat Akad*. 2011; 11(3):150-4. [Ukrainian].
7. Akimov O Ye, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016; 88(6):70-5.
8. Endogenous mechanisms of cardioprotection as the basis of pathogenetic therapy of heart diseases. (Eds AA

- Moybenko, VE Dosenko, AN Parkhomenko). – Kiev: Naukova dumka; 2008. [Russian].
9. Kang CH, Choi YH, Moon SK, Kim WJ, Kim GY. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF- κ B pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013 Nov; 17(3):808-13.
 10. Liu X, Lin R, Zhao B, Guan R, Li T, Jin R. Correlation between oxidative stress and the NF- κ B signaling pathway in the pulmonary tissues of obese asthmatic mice. *Mol Med Rep.* 2016 Feb; 13(2):1127-34.
 11. Lyashenko LI, Kostenko VO. NF- κ B-mediated influence of NO-synthases on free radical processes in the periodontal tissues under modeled metabolic syndrome. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr Med Stomat Akad.* 2014; 14(2):140-3. [Ukrainian].
 12. Nagornjak IV, Kostenko VO. Efficacy of combining L-arginine and nuclear factor κ B inhibitor to correct free radical processes and salivary gland functioning in rats under methacrylic acid methyl ester application. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr Med Stomat Akad.* 2015; 15 (3, pt. 1):221-5. [Ukrainian].
 13. Kaïdashev IP, Nozhinova OA, Bobrova NA, Riabenko VV, Bondarenko VV, Kostenko VA, Gargovich AL. Apoptosis in the cells of parenchymatous organs in subacute sodium nitrate poisoning. *Tsitol Genet.* 2000 May-Jun; 34(3):62-8. [Russian].
 14. Kostenko VO, Tsebrzhins'kii OI. Production of superoxide anion radical and nitric oxide in renal tissues sutured with different surgical suture material. *Fiziol Zh.* 2000; 46(5):56-62. [Ukrainian].
 15. Moinard C, Cynober L, de Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr.* 2005 Apr; 24(2):184-97.
 16. Wu G, Bazer FW, Davis TA, Kim SW, Li P, Marc Rhoads J, Carey Satterfield M, Smith SB, Spencer TE, Yin Y. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease. *Amino Acids.* 2009 May; 37(1):153-68.
 17. Im SC, Waskell L. The interaction of microsomal cytochrome P450 2B4 with its redox partners, cytochrome P450 reductase and cytochrome b(5). *Arch Biochem Biophys.* 2011 Mar 1; 507(1):144-53.
 18. Lorin J, Zeller M, Guillard JC, Cottin Y, Vergely C, Rochette L. Arginine and nitric oxide synthase: regulatory mechanisms and cardiovascular aspects. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Jan; 58(1):101-16.
 19. Lin WT, Yang SC, Chen KT, Huang CC, Lee NY. Protective effects of L-arginine on pulmonary oxidative stress and antioxidant defenses during exhaustive exercise in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2005 Aug; 26(8):992-9.

*Матеріал надійшов до
редакції 06.06.17*