

УДК 616.13-004.6:615.225

КП

№ ДР 0108U010079

Інв. №

Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад України  
«Українська медична стоматологічна академія»  
36024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23; тел. (0532) 60-20-51, факс 60-20-51

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Ректор ВДНЗУ “УМСА”

д.мед.н., професор

---

Ждан В.М.

2011.02.12

ЗВІТ  
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

НО-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція  
фізіологічно активними речовинами  
(проміжний)

Керівник НДР

д.мед.н., професор

2011.02.12

Костенко В.О.

Рукопис закінчено 1 грудня 2011 р.

Результати цієї роботи розглянуто Вченою Радою ВДНЗУ “УМСА”

протокол від \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

Робота виконана згідно з планом за темою «Кисень- та NO-залежні механізми ушкодження внутрішніх органів та їх корекція фізіологічно активними речовинами», номер держреєстрації 0108U010079, ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».

## СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

Керівник теми

Завідувач кафедри патофізіології,  
доктор медичних наук, професор

1.12.2011 р.

Костенко В.О.  
(реферат, вступ, висновки)

Виконавці -

Заочний аспірант кафедри патофізіології

1.12.2011 р.

Скотнікова Л.В.  
(розділ 1, висновки 1-8)

Здобувач кафедри патофізіології

1.12.2011 р.

Коваленко О.В.  
(розділ 2, висновки 9-15)

## РЕФЕРАТ

Досліджено кисень- та NO-залежні механізми, що обумовлюють патологічні зміни в організмі за умов хірургічної травми та у слинних залозах за умов травматичного сіалоаденіту (ТС).

Показано, що імплантація у міжм'язовий карман передньої черевної стінки біологічних та синтетичних ХШМ, що розсмоктуються, супроводжується системними змінами окиснювальних процесів (продукції супероксидного аніон-радикала в крові, активності антиоксидантних ферментів у тканинах печінки) та стану білково-вуглеводних комплексів сполучної тканини. Включення фізіологічно активних речовин до складу імплантованих хірургічних ниток суттєво впливає на системні зміни вільнорадикальних процесів у організмі щурів, зменшує у ранньому післяопераційному періоді продукцію супероксиду мікосомальним і мітохондріальним (мексидол у складі кетгуту), мітохондріальним (L-аргінін у складі кетгуту), мікосомальним (триклозан у складі вікрилу плюс) електронно-транспортними ланцюгами у клітинах печінки, а також НАДФН-оксидазою лейкоцитів крові (L-аргінін, триклозан). Наявність мексидолу та L-аргініну у складі імплантованого кетгуту, а також триклозану у складі вікрилу плюс обмежує процеси дезорганізації сполучної тканини слизової оболонки шлунка. Виявлено, що за умов моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу до нанесення хірургічної травми у більшій мірі виявляється системна специфічна дія імплантованих хірургічних ниток. Мексидол та L-аргінін, введені у складі останніх, коригують стрес-індуковане зростання продукції супероксидного аніон-радикала мікосомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах печінки щурів, активацію пероксидного окиснення ліпідів в крові, слизовій оболонці шлунка та печінці, зниження антиоксидантного потенціалу у тканинах слизової оболонки шлунка та печінки щурів, істотно зменшують множинність виразок шлунка та виразковий індекс.

Досліджено продукцію супероксидного аніон-радикала ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) у клітинах нижньощелепних слинних залоз (СЗ) за умов експериментального травматичного сіалоаденіту та змін функціонального стану NO-синтаз. Виявлено, що зміни продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  мікосомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у тканинах інтактної нижньощелепної слинної залози залежать від функціональної активності конституційних NO-синтаз. Гіперпродукція  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним і мікосомальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах нижньощелепної слинної залози за умов травматичного сіалоаденіту пов'язана з функціонуванням індукцйбельної ізоформи NO-синтази. Застосування L-аргініну та скевенджеру пероксинітриду L-селенометіоніну обмежує гіперпродукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом у клітинах ушкодженої нижньощелепної слинної залози. Виявлено, що функціонування нейрональної та індукцйбельної NO-синтаз знижують активність супероксиддисмутази та каталази, але викликає різноспрямовані зміни ПОЛ у тканинах ушкоджених піднижньощелепних слинних залоз за умов ТС. Механізми активації ПОЛ та зниження антиоксидантного потенціалу у тканинах слинних залоз за умов ТС є пероксинітрид-залежними.

**Ключові слова:** окиснювальний метаболізм, активні форми кисню, оксид азоту, пероксинітрид, L-аргінін, хірургічна травма, хронічний психоемоційний стрес, вільнорадикальне окиснення, системна дія хірургічних шовних матеріалів, травматичний сіалоаденіт, слинні залози, супероксидний аніон-радикал, оксид азоту, NO-синтази, пероксинітрид.

## ЗМІСТ

СПИСОК ВИКОНАВЦІВ.....	2
РЕФЕРАТ.....	3
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	5
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1. Зміни окиснювальних процесів у патогенезі системних порушень, зумовлених хірургічною травмою, при імплантації різного шовного матеріалу .....	7
РОЗДІЛ 2. Участь NO-синтаз і пероксинітриду в патогенезі експериментального травматичного сіалоаденіту.....	13
ВИСНОВКИ.....	17
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	18

## ОСНОВНА ЧАСТИНА

## ВСТУП

Функціонування NO-синтази залежить від наявності її субстрату двусосновної, катіоноактивної амінокислоти L-аргініну ( $\alpha$ -аміно- $\delta$ -гуанідино-валеріанова кислота). Метаболізм останнього через окисний (NO-синтазний) шлях відбувається з утворенням L-цитруліну та NO, неокисний (аргіназний) - з утворенням L-орнітину та сечовини. Можливий одночасний перебіг цих двох процесів (Morris S.M. Jr., 2007; Wu G. et al., 2009). Аргінази відомі як група ферментів, які приймають участь у процесах відновлення ушкоджених тканин. Аргіназа I (цитозольний фермент) експресується у печінці, аргіназа II (мітохондріальний фермент) – у нирках, головному мозку, тонкій кишці, молочних залозах та макрофагах (Wu G., 2009).

Відмічається наявність NO- та аргіназа-опосередкованих шляхів репарації ушкоджених тканин (Debats I.B. et al., 2009). У літературі є численні повідомлення щодо здатності L-аргініну поліпшувати плин ранового процесу, механічної травми та синдрому поліорганної недостатності, що особливо важливо у ранньому післяопераційному періоді (Степанов Ю.М. та співавт., 2004; Kdolsky R.K. et al., 2005; Barbul A., Uliyargoli A., 2007; Morris S.M. Jr., 2007). L-аргінін застосовується у складі комплексу амінокислот для передопераційної підготовки, лікування післяопераційних ускладнень, травм середнього і тяжкого ступеня, опіків, запально-деструктивних захворювань (Wu G. et al., 2009).

Великий внесок у багатоплановість ефектів L-аргініну як субстрату NO-синтаз вносить здатність цієї амінокислоти підсилювати синтез оксиду азоту (NO). Фізіологічна дія останнього реалізується унаслідок складних хімічних перетворень, основними учасниками яких є перехідні метали, тіоли, кисень, супероксид та інші радикали. При цьому реалізуються прямі (через утворення нітрозотіолів, нітрозильних комплексів гемового і негемового заліза) і опосередковані іншими активними формами азоту шляхи дії NO; через реакції S- і N- нітрузування, нітрування, окиснення, дезамінування та ін. здійснюється регуляція метаболічних процесів (Ванин А.Ф., 2001; Реутов В.П. та співавт., 1998-2003).

NO здатний обмежувати негативну дію стресу шляхом прямого зменшення інтенсивності вільно-радикального окиснення (за рахунок підвищення активності антиоксидантних ферментів), нормалізації протеїназно-інгібіторного потенціалу та гемоциркуляції, що визначає послаблення або усунення деструктивних змін (Тарасенко Л.М. та співавт., 2001; Kwicien S. et al., 2002; Ohta Y., Nishida K., 2002). Проте ефекти NO є важкопрогнозованими, залежними від дії низки ендогенних та екзогенних факторів, залежними від співвідношення активностей різних ізоформ NO-синтаз.

Нами досліджена роль компонентів системи NO у патогенезі хірургічної травми. Остання включає сукупність місцевих (що залежать від оперативного локуса та величини хірургічного доступу) та загальних реакцій організму. На їхній характер, за думкою авторів, впливає об'єм оперативного втручання, психоемоційний стрес, біль, патологічні рефлекси невольового характеру, крововтрата та вид анестезії (Зильбер А.П., 1984; Шанин В.Ю., 2003; Menger M.D., Vollmar V., 2004; Звягинцева Т.В., Герман К.Б., 2006; Kıcıkakin B., 2008, 2010). У механізмах ранового процесу, больового синдрому, побічної дії анестетиків та операційного стресу, що розвиваються внаслідок хірургічного втручання, важливу роль відіграють процеси вільнорадикального окиснення (ВРО) (Liu P.T. et al., 1994; Гвак Г.В., 2005; Звягинцева Т.В., Герман К.Б., 2006; Kıcıkakin B., 2010). Повідомляється про порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу на усіх етапах розвитку хірургічної травми у клініці: на доопераційному етапі, під час операції і в післяопераційному періоді (Герман К.Б., 2008).

Таким чином, відповідно до сучасних уявлень, порушення вільнорадикальних процесів займають важливе місце у механізмах розвитку хірургічної травми й їхня корекція може розглядатися як важлива ланка у повноцінному захисті організму від хірургічної агресії.

Проте роль хірургічних шовних матеріалів (ХШМ) у патогенезі ушкоджень, викликаних хірургічною травмою, залишається нез'ясованою. Якщо раніше ХШМ вважалися виключно пасивними засобами з'єднання тканин і їхня біологічна дія виявлялася поза пильною увагою дослідників, то в наш час ситуація істотно змінилася. Відомим є широкий спектр негативних і позитивних ефектів хірургічних ниток на метаболічний і морфо-функціональний стан зшитих тканин (Костенко В.О. та співавт., 2008). Новою вимогою до сучасного покоління імплантаційних матеріалів є наявність певних фармакологічних властивостей, спрямованих на профілактику ускладнень, обумовлених операцією, і забезпечення лікувального впливу на основне чи супутнє захворювання. Виходячи з цього, ХШМ повинні активно брати участь у процесах загоєння хірургічної рани. Представляється можливим за допомогою надання нитці спрямованої фармакологічної активності тією чи іншою мірою попереджати або коригувати не тільки місцеві, але і системні порушення, викликані агресивними чинниками хірургічної травми.

Разом з тим, роль ХШМ, особливо модифікованих антиоксидантами та субстратом NOS, у механізмах системних розладів, особливо пов'язаних з реалізацією стрес-реакції, що розвиваються внаслідок хірургічної травми, практично не з'ясована.

Іншим питанням проблеми NO-опосередкованої патології є з'ясування компонентів системи NO у патогенезі стоматологічних захворювань. У клінічній практиці хірургічної стоматології запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки та травматичні ушкодження м'яких тканин обличчя залишаються актуальними питаннями. Хронічні запальні захворювання слинних залоз (СЗ) складають до 7% серед патології щелепно-лицевої ділянки, проте клініцисти відмічають значні труднощі у їхньому розпізнаванні з великим відсотком діагностичних помилок – 70-80% (Лесовая И.Г., 2000). Доведено, що при запальних процесах чи травмі тканин щелепно-лицевої

ділянки виникають реактивні зміни морфологічного та функціонального характеру у прилеглих СЗ (Рыбалов О.В., Саяпина Л.М., 1996).

Відновлення жувальної функції пластинковими протезами також негативно впливає на функцію СЗ. Значна кількість осіб, які використовують знімні протези, страждають на травматичний сіаладеніт (ТС) (Чулак Л.Д. та співавт., 2006).

Відомо, що оксид азоту (NO) є важливим біорегулятором, виконує роль як внутрішньоклітинної, так і позаклітинної сигнальної молекули. Продукція NO *in situ* ацинарними клітинами СЗ є наслідком стимуляції певних рецепторів та залежить від регуляторного впливу іонів кальцію. Завдяки здатності вільно перетинати мембрани (шляхом простої дифузії) ендогенний NO грає важливу роль у забезпеченні процесу секреції слини, регуляції кровопостачання СЗ, нейротрансмісії, утворенні гістогематичного бар'єру, впливає на проліферацію та диференціювання тканин, що оточують СЗ (Cal S. et al., 2006).

За умов запалення у тканинах слинних залоз істотно зростає продукція активних форм кисню, у т.ч. супероксидного аніон-радикалу (Бабина О.А. и соавт., 1999). Це створює передумови для утворення пероксинітриду (Szabó S. et al., 2007).

У тканинах СЗ знайдено усі три ізоформи NO-синтаз (eNOS, nNOS, iNOS) (Soinila J. et al., 2006). Повідомляється про власні нітрат- та нітритредуктазні властивості слини.

Проте роль ізоформ NO-синтаз та пероксинітриду у патогенезі розвитку ТС не визначена. З'ясування цього питання дозволить розширити існуючі засоби попередження та лікування цього захворювання.

**Мета і задачі дослідження.** Метою дослідження є розкриття кисень- та NO-залежних механізмів, що обумовлюють патологічні зміни в організмі за умов хірургічної травми та у слинних залозах за умов ТС.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі задачі дослідження:

1. Дослідити продукцію супероксидного аніон-радикала мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами (ЕТЛ) клітин печінки та лейкоцитами крові, стан пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в крові, тканинах слизової оболонки шлунка (СОШ) та печінки щурів після лапаротомії та за умов імплантації у між'язовий карман передньої черевної стінки сучасних біологічних і синтетичних ХШМ, що розсмоктуються.

2. Дослідити стан білково-вуглеводних комплексів сполучної тканини СОШ після лапаротомії та за умов імплантації у між'язовий карман передньої черевної стінки сучасних біологічних і синтетичних ХШМ, що розсмоктуються.

3. Дослідити продукцію супероксидного аніон-радикала мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ клітин печінки та лейкоцитами крові, стан пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в крові, тканинах слизової оболонки шлунка та печінки щурів та стан білково-вуглеводних комплексів сполучної тканини СОШ у післяопераційному періоді за умов імплантації у між'язовий карман передньої черевної стінки різного ХШМ на тлі відтворення хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу.

4. Оцінити ефективність застосування фізіологічно активних речовин (мексидолу, L-аргініну), іммобілізованих на ХШМ, для корекції прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу організму та стресорних ушкоджень СОШ за умов хірургічної травми.

5. Дослідити продукцію активних форм кисню (супероксидного аніон-радикала) та стан пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту у тканинах СЗ за умов експериментального ТС та змін функціонального стану системи оксиду азоту.

6. Дослідити зміни вмісту та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах СЗ за умов експериментального ТС та змін функціонального стану системи оксиду азоту.

**Наукова новизна роботи.** Вперше виявлено, що імплантація немодифікованого кетгуту (НК) у між'язовий карман передньої черевної стінки збільшує порушення окиснювальних процесів в організмі щурів, підвищує утворення супероксидного аніон-радикала ( $\text{O}_2^-$ ) в крові, зменшує активність антиоксидантних ферментів у тканинах печінки, збільшує процес дезорганізації сполучнотканинних структур слизової оболонки шлунка. Показано, що імплантація вікрилу у між'язовий карман передньої черевної стінки істотно збільшує деполімеризацію глікозаміногліканів.

Вперше виявлено, що включення фізіологічно активних речовин до складу хірургічних ниток, імпантованих у між'язовий карман передньої черевної стінки, суттєво впливає на системні зміни вільнорадикальних процесів у організмі щурів, зменшує у ранньому післяопераційному періоді продукцію супероксиду мікросомальним і мітохондріальним (мексидол у складі кетгуту), мітохондріальним (L-аргінін у складі кетгуту), мікросомальним (триклозан у складі вікрилу плюс) ЕТЛ у клітинах печінки, а також НАДФН-оксидазою лейкоцитів крові (L-аргінін, триклозан). Показано, що наявність мексидолу та L-аргініну у складі кетгуту, а також триклозану у складі вікрилу плюс, імпантованих у між'язовий карман передньої черевної стінки, обмежує процеси дезорганізації сполучної тканини слизової оболонки шлунка, що включає зменшення деполімеризації фукоглікопротеїнів і глікозаміногліканів.

Вперше виявлено, що мексидол та L-аргінін, введені у складі хірургічних ниток, імпантованих у між'язовий карман передньої черевної стінки, коригують стрес-індуковане зростання продукції  $\text{O}_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ у клітинах печінки щурів, активацію пероксидного окиснення ліпідів у крові, слизовій оболонці шлунка та печінці, зниження антиоксидантного потенціалу у тканинах слизової оболонки шлунка та печінки щурів, істотно зменшують множинність виразок шлунка та виразковий індекс.

Вперше досліджено продукцію супероксидного аніон-радикала ( $\text{O}_2^-$ ) у клітинах нижньощелепних слинних залоз (СЗ) за умов експериментального травматичного сіалоаденіту та змін функціонального стану NO-синтаз. Виявлено, що зміни продукції  $\text{O}_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у тканинах інтактної нижньощелепної слинної залози залежать від функціональної активності конституційних NO-синтаз. Гіперпродукція  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним і мікросомальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах нижньощелепної слинної залози за умов травматичного сіалоаденіту пов'язана з функціонуванням індукцибельної ізоформи NO-синтази. Застосування L-аргініну та скевенджеру пероксинітриду L-селенометіоніну обмежує гіперпродукцію  $\text{O}_2^-$  мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом у клітинах ушкодженої нижньощелепної слинної залози.

Виявлено, що функціонування нейрональної та індукцибельної NO-синтаз знижують активність супероксиддисмутази та каталази, але викликає різноспрямовані зміни ПОЛ у тканинах ушкоджених піднижньощелепних слинних залоз за умов ТС. Механізми активації ПОЛ та зниження антиоксидантного потенціалу у тканинах слинних залоз за умов ТС є пероксинітрид-залежними.

**Практичне значення роботи.** Одержані результати можуть використовуватися як експериментальна база для розробки патогенетично обґрунтованих методів запобігання і корекції наслідків хірургічної травми. Обґрунтовано можливість застосування мексидолу та L-аргініну, іммобілізованих на ХШМ, як стреспротекторів. Розроблений спосіб одержання резорбтивного біологічно активного шовного матеріалу (патент України на корисну модель № 39088 від 10.02.2009 р.) з введенням L-аргініну у структуру хірургічної нитки внесений до Реєстру галузевих нововведень МОЗ України (2010 р., вип. 32-33) та може бути рекомендований для доклінічних та клінічних випробувань з подальшим застосуванням модифікованого ХШМ у хірургічній практиці.

Одержані результати можуть використовуватися як експериментальна база для розробки патогенетично обґрунтованих методів корекції процесів вільнорадикального та гіпоксичного некробіозу тканин тонкої кишки за умов ТС засобами, що впливають на активність ізоформ NOS, L-аргініном та скевенджерями пероксинітриду.

## РОЗДІЛ 1.

### Зміни окиснювальних процесів у патогенезі системних порушень, зумовлених хірургічною травмою, при імплантації різного шовного матеріалу

#### 1.1. Матеріали та методи дослідження

Експерименти виконані на 70 білих щурах лінії Вістар масою 180-220 г. При роботі з тваринами дотримувалися вимог “Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експерименті та інших наукових цілях” (Страсбург, 20.09.1985 р.). Комісією з питань біоетики Вищого державного навчального закладу України “Українська медична стоматологічна академія” (протокол № 92 від 15 березня 2011 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

Проведено одинадцять серій дослідів: у першій серії необхідні показники вивчали у інтактних тварин (контрольна); у другій – відтворювали модель хірургічної травми (лапаротомія); у третій – лапаротомія з імплантацією кетгуту немодифікованого (компанія "Ігар", Київ, Україна); у четвертій – лапаротомія з імплантацією кетгуту зі свинячої череві, модифікованого мексидолом (НПП “Медар”, Полтава, Україна); у п'ятій – лапаротомія з імплантацією кетгуту зі свинячої череві, модифікованого L-аргініном (НПП “Медар”, Полтава, Україна); у шостій – лапаротомія з імплантацією вікрилу (Ethicon, Inc., Johnson & Johnson company); у сьомій – лапаротомія з імплантацією вікрилу плюс, що містить у складі нитки антимікробний засіб триклозан (Ethicon, Inc., Johnson & Johnson company); у восьмій – лапаротомія на тлі хронічного психоемоційного стресу; у дев'ятій – лапаротомія з імплантацією кетгуту немодифікованого (компанія "Ігар", Київ, Україна) на тлі хронічного психоемоційного стресу; у десятій – лапаротомія з імплантацією кетгуту зі свинячої череві, модифікованого мексидолом (НПП “Медар”, Полтава, Україна), на тлі хронічного психоемоційного стресу; у одинадцятій – лапаротомія з імплантацією кетгуту зі свинячої череві, модифікованого L-аргініном (НПП “Медар”, Полтава, Україна), на тлі хронічного психоемоційного стресу.

Оперативне втручання проводили під внутрішньоочеревинним тіопенталовим наркозом (40 мг на 1 кг маси тіла). Евтаназію тварин проводили через 3 та 7 діб після лапаротомії методом цервікальної дислокації під ефірним наркозом.

Для оцінки системної дії хірургічних ниток останні (довжиною 0.1 м) імплантували в міжм'язовий карман передньої черевної стінки (Цинцадзе А.Д., 1991). Ця методика використовується для фармакокінетичних досліджень ХШМ, модифікованих лікарськими засобами (Костенко В.А., 2001). Хронічний психоемоційний іммобілізаційний стрес відтворювали шляхом щоденної (протягом 12 діб до лапаротомії) іммобілізації щурів із зануренням у воду (у пластикових пляшках) при температурі  $+22.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$  протягом 3 годин (Kurijama K. et al., 1984).

L-аргінін іммобілізували на хірургічних нитках (кетгуті зі свинячої сировини виробництва НВП “Медар”, м. Полтава) електролізним методом згідно з патентом України № 39088, підготовленим з нашою участю. Іммобілізацію мексидолу (3-гідрокси-6-метил-2-етилпіридину сукцинату, виробництво НВК «Фармасофт», Росія) виконували за аналогічною методикою. Цей спосіб іммобілізації фізіологічно активних речовин на кетгут дозволяє

отримати такі їх концентрації без зниження міцності ХШМ: L-аргініну –  $0,050 \pm 0,005$  г/м нитки; мексидолу –  $0,046 \pm 0,003$  г/м нитки.

*Біохімічні методи дослідження.* Утворення супероксидного аніон-радикала оцінювали в гомогенаті печінки при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ) у модифікації О.І. Цебржинського (2002) з використанням спектрофотометру СФ-26 з такими індукторами: НАДН (для оцінки продукції  $\cdot O_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ); НАДФН (для оцінки продукції  $\cdot O_2^-$  мікосомальним ЕТЛ).

Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканинах оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації у залізо-аскорбатному буферному розчині (Кайдашев І.П. та співавт., 2003). Для оцінки фізико-хімічних властивостей еритроцитів досліджували їх стійкість (резистентність) при інкубації в фосфатному буферному розчині (рН=7,4) протягом 4 годин при температурі  $+37^\circ C$  (Кайдашев І.П. та співавт., 2003). Гемоліз обумовлений активацією пероксидного окиснення фосфоліпідів мембран.

Активність антиоксидантної (АО) системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час півторагодинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю АО ферментів – супероксиддисмутази (СОД) (Брусів О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф., 1976) та каталази (Архипова О.Г., 1988).

Концентрацію церулоплазміну у сироватці крові досліджували за методом, який оснований на окисненні *n*-фенілєндіаміну, що відбувається за участю церулоплазміну (Кайдашев І.П. та співавт., 2003). Ферментативна реакція зупиняється додаванням фториду натрію. За оптичною густиною продуктів, що утворюються, судять про концентрацію церулоплазміну у дослідній пробі.

Стан білково-вуглеводних комплексів сполучної тканини слизової оболонки шлунка визначали шляхом оцінки вмісту фукоглікопротеїнів – за концентрацією фукози, зв'язаної з білками, за методом Dishe і Shettles (Асатиани В.С., 1965), а також продуктів деградації сіалоглікопротеїнів – за концентрацією N-ацетилнейрамінової кислоти – NANA (Кайдашев І.П. та співавт., 2003) та глікозаміногліканів – за концентрацією гексуронової кислоти (Шараєв П.Н. і др., 1987).

Про утворення супероксидного аніон-радикала НАДФН-оксидазою лейкоцитів судили за результатами цитохімічного НСТ-тесту (Кайдашев І.П. та співавт., 2003). Підрахунок результатів проводили за допомогою світлового мікроскопу «Carl Zeiss» з використанням імерсійного об'єктиву – на 90х, окуляру – на 7х. Розраховували середній цитохімічний коефіцієнт.

*Морфологічні методи дослідження.* Множинність виразкових ушкоджень шлунка розраховували по відношенню їх числа у всіх шурів до числа тварин у групі (Виноградов В.А., Полонский В.М., 1983). Ступінь виразкового ушкодження розраховували за рекомендаціями Л.В. Яковлевої та співавт. (2001) із застосуванням системи балів. Розраховували середній ступінь виразки (СВ) і виразковий індекс (ВІ).

Отримані дані піддавали статистичній обробці (Гланц С., 1999; Реброва О.Ю., 2002). Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Вілка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували *t*-критерій Ст'юдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Мана-Вітні. Для аналізу відмінностей частот у незалежних групах досліджень для перевірки нульової статистичної гіпотези про пропорційність частот застосовували розрахунок точного критерію Фішера. Статистичні розрахунки проводили з використанням програм "Microsoft Excel 2007" та "StatisticSoft 6.0".

## **1.2. Метаболічні та морфофункціональні зміни в організмі щурів за умов хірургічної травми та імплантації хірургічного шовного матеріалу**

Через три доби після виконання лапаротомії в печінці щурів значно зростає утворення  $\cdot O_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ (на 6.2%,  $p < 0.05$ ). У той же час рівень продукції  $\cdot O_2^-$  мікосомальним ЕТЛ вірогідно не змінюється. Через сім діб після операції в печінці виявляється значно підвищений рівень продукції  $\cdot O_2^-$  як мітохондріальним, так і мікосомальним ЕТЛ – відповідно на 5.6% ( $p < 0.05$ ) та 8.8% ( $p < 0.05$ ). Імплантація НК та вікрилу у міжм'язовий карман передньої черевної стінки істотно не впливає на вироблення супероксидного аніон-радикала у клітинах печінки.

За умов імплантації ХШМ, модифікованого мексидолом, на третю добу післяопераційного періоду продукція у клітинах печінки  $\cdot O_2^-$  мікосомальним і мітохондріальним ЕТЛ – відповідно на 12.0% ( $p < 0.01$ ) та 7.4% ( $p < 0.05$ ) поступається даним серії з використанням НК. При імплантації ХШМ, модифікованого L-аргініном, зменшується вироблення  $\cdot O_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ: на 7.6% ( $p < 0.05$ ) у порівнянні з серією з проведенням лапаротомії без імплантації нитки та на 12.1% ( $p < 0.01$ ) у порівнянні з даними групи, де використовували НК.

Імплантація вікрилу плюс (з триклозаном) зменшує у ранньому післяопераційному періоді (на 3-тю добу) продукцію супероксиду мікосомальним ЕТЛ у клітинах печінки (на 8.3%,  $p < 0.05$ ) у порівнянні з даними серії, де використовували стандартний кетгут.

Через три доби після виконання лапаротомії в крові щурів значно зростає значення НСТ-тесту – на 13.7% ( $p < 0.05$ ), що свідчить про збільшення продукції АФК фагоцитами. Концентрація ТБК-активних сполук еритроцитів до інкубації збільшується – на 51.9% ( $p < 0.05$ ), після інкубації – на 46.3% ( $p < 0.01$ ), що вказує на активацію процесів



ПОЛ. Відмічаються зрушення системи АО захисту. Так, збільшується приріст концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів за час інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині – на 31.0% ( $p < 0.05$ ), що вказує на певне зменшення АО потенціалу в еритроцитах. У той же час достовірно підвищуються активність СОД – на 55.9% ( $p < 0.05$ ), концентрація церулоплазміну – на 34.1% ( $p < 0.05$ ). Каталазний індекс у цей термін не зазнає достовірних змін. Через сім діб після операції в крові щурів залишається значно підвищеними концентрація ТБК-активних сполук еритроцитів після інкубації (на 43.5%,  $p < 0.01$ ), приріст концентрації ТБК-активних сполук (на 48.3%,  $p < 0.01$ ).

Через три доби після лапаротомії й імплантації НК значення НСТ-тест перевищує на 29.4% ( $p < 0.01$ ) дані інтактної серії та на 13.8% ( $p < 0.05$ ) – результат серії з виконанням лапаротомії без імплантації хірургічної нитки. У цей термін спостерігається збільшення (у порівнянні з даними інтактної серії) концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів після інкубації – на 53.7% ( $p < 0.01$ ), приросту концентрації ТБК-активних сполук – на 37.9% ( $p < 0.05$ ), активності СОД – на 61.2% ( $p < 0.05$ ), каталазного індексу – на 43.7% ( $p < 0.01$ ), концентрації церулоплазміну – на 43.3% ( $p < 0.01$ ).

Через сім діб після лапаротомії й імплантації НК значення НСТ-тесту перевищує на 23.5% ( $p < 0.01$ ) дані інтактної серії та на 13.5% ( $p < 0.05$ ) – результат серії з виконанням лапаротомії без імплантації хірургічної нитки. Спостерігається збільшення (у порівнянні з даними інтактної серії) концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів до інкубації – до  $12.6 \pm 1.9$  мкмоль/л (на 59.5%,  $p < 0.05$ ), після інкубації – до  $17.4 \pm 1.5$  мкмоль/л (на 61.1%,  $p < 0.01$ ), приросту концентрації ТБК-активних сполук – до  $4.8 \pm 0.4$  мкмоль/л (на 65.5%,  $p < 0.01$ ), активності СОД – до  $2.51 \pm 0.35$  од. акт. (на 65.1%,  $p < 0.05$ ), концентрації церулоплазміну – до  $373.1 \pm 37.4$  мг/л (на 37.8%,  $p < 0.05$ ).

Введення мексидола у склад ХШМ, який імплантували, призводить до зменшення на третю добу післяопераційного періоду величини СГЕ, а також приросту концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів за час інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині, що відповідно на 20.9% ( $p < 0.01$ ) та на 32.5% ( $p < 0.01$ ) поступається даним серії з використанням НК.

Введення L-аргініну до структури хірургічної нитки, що імплантували, достовірно зменшує на третю добу післяопераційного періоду значення НСТ-тесту, приріст концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів за час інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині, що відповідно на 18.2% ( $p < 0.01$ ) та на 45.0% ( $p < 0.01$ ) поступається даним серії з використанням НК. Каталазний індекс – на 43.0% ( $p < 0.01$ ) поступається даним серії з використанням НК. У той же час концентрація церулоплазміну збільшується та на 23.1% ( $p < 0.05$ ) перевищує результат серії з імплантацією НК.

Імплантація вікрилу достовірно не позначається на третю добу післяопераційного періоду на показниках стану ВРО та АО захисту в крові щурів. Проте при імплантації вікрилу плюс виявляється достовірне зменшення значення НСТ-тесту, що поступається відповідно на 18.1% ( $p < 0.001$ ) даним серій з виконанням лапаротомії без імплантації нитки, на 28.0% ( $p < 0.001$ ) – результату серії з використанням НК та на 18.1% ( $p < 0.01$ ) – даним серії з імплантацією вікрилу (без наявності лікарського засобу). За умов імплантації вікрилу плюс величина каталазного індексу на 34.8% ( $p < 0.01$ ) поступається даним серії з використанням НК, що, очевидно, пов'язано з меншою активністю цього субстратіндуцибельного ферменту при утворенні меншої кількості АФК.

На 3-тю добу після виконання лапаротомії в тканинах СОШ щурів відмічається достовірне збільшення (у порівнянні з даними інтактної серії) концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 34.3% ( $p < 0.05$ ). Вірогідних змін показників стану АО захисту не виявлено. На 7-му добу після виконання лапаротомії в тканинах СОШ щурів достовірних змін показників стану ВРО та АО захисту не виявлено.

Через три доби після лапаротомії й імплантації НК в тканинах СОШ щурів виявляється достовірне збільшення (у порівнянні з даними інтактної серії) концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 65.2% ( $p < 0.01$ ), після інкубації – на 64.0% ( $p < 0.01$ ), приросту концентрації ТБК-активних сполук – на 57.6% ( $p < 0.01$ ), активності СОД – на 27.9% ( $p < 0.05$ ) та каталази – на 26.2% ( $p < 0.05$ ).

Через сім діб після лапаротомії й імплантації НК в тканинах СОШ щурів все ще залишаються достовірно збільшеними (у порівнянні з даними інтактної серії) величини концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 56.7% ( $p < 0.02$ ), після інкубації – на 54.1% ( $p < 0.01$ ), приросту концентрації ТБК-активних сполук – на 39.4% ( $p < 0.05$ ). Активності СОД та каталази вірогідно не змінюються.

Введення мексидола у склад ХШМ, який імплантували, обмежує збільшення на третю добу післяопераційного періоду в тканинах СОШ щурів величин концентрації ТБК-активних сполук після інкубації та її приросту, що відповідно на 24.3% ( $p < 0.05$ ) та на 42.3% ( $p < 0.001$ ) поступається даним серії з використанням НК.

Введення L-аргініну до структури хірургічної нитки, що імплантували, на третю добу післяопераційного періоду достовірно не позначається на показниках стану ВРО та АО захисту в тканинах СОШ щурів. Однак, звертає на себе увагу, що у цій серії відсутні також достовірні відмінності величин концентрації ТБК-активних сполук від даних інтактної групи, притаманні серії з імплантацією НК.

Імплантація вікрилу на третю добу післяопераційного періоду достовірно не позначається на показниках стану ВРО та АО захисту в тканинах СОШ щурів. У той же час при імплантації вікрилу плюс на третю добу післяопераційного періоду приріст концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації гомогенату СОШ щурів у залізо-аскорбатному буферному розчині достовірно (на 25.0%,  $p < 0.02$ ) поступається даним серії з використанням НК.

На 3-тю добу після виконання лапаротомії в тканинах печінки щурів відмічається достовірне збільшення (у порівнянні з даними інтактної серії) концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 24.9% ( $p < 0.05$ ). Вірогідних змін показників стану АО захисту не виявлено. На 7-му добу після виконання лапаротомії в тканинах печінки щурів достовірних змін показників стану ВРО та АО захисту не виявлено.

Через три доби після лапаротомії й імплантації НК в тканинах печінки щурів концентрація ТБК-активних сполук до інкубації достовірно збільшується у порівнянні як з даними інтактної серії (на 52.1%,  $p < 0.001$ ), так і серії, де виконували лапаротомію без імплантації ХШМ (на 21.8%,  $p < 0.05$ ). Виявляється достовірне збільшення приросту концентрації ТБК-активних сполук – на 61.1% ( $p < 0.05$ ) у порівнянні з даними інтактної серії.

Через сім діб після лапаротомії й імплантації НК в тканинах печінки щурів все ще залишаються достовірно підвищеними (у порівнянні з даними інтактної серії) величини концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 39.1% ( $p < 0.01$ ), приросту концентрації ТБК-активних сполук – на 66.7% ( $p < 0.05$ ). Активності СОД та каталази достовірно поступаються відповідно на 33.7% ( $p < 0.05$ ) та на 29.7% ( $p < 0.01$ ) даним серії, де виконували лапаротомію без імплантації ХШМ

Введення мексидола у склад ХШМ, який імплантували, обмежує збільшення на третю добу післяопераційного періоду в тканинах печінки щурів величини концентрації ТБК-активних сполук до інкубації, яка на 26.2% ( $p < 0.01$ ) поступається даним серії з використанням НК. Активність каталази на 26.2% ( $p < 0.05$ ) перевищує результат серії з імплантацією НК.

Введення L-аргініну до структури хірургічної нитки, що імплантували, на також істотно обмежує на третю добу післяопераційного періоду збільшення в тканинах печінки щурів величин концентрації ТБК-активних сполук до інкубації та їхнього приросту за час інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині, які відповідно на 30.7% ( $p < 0.01$ ) та 34.5% ( $p < 0.05$ ) поступаються даним серії з використанням НК.

Примітно, що активності СОД та каталази відповідно на 25.2% ( $p < 0.05$ ) та на 20.7% ( $p < 0.05$ ) перевищують результати серії з імплантацією НК.

Імплантація вікрилу призводить на третю добу післяопераційного періоду у тканинах печінки до збільшення концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 34.9% ( $p < 0.02$ ) та активності каталази – до на 36.1% ( $p < 0.02$ ) у порівнянні з даними інтактної серії. Звертає на себе увагу, що при імплантації вікрилу плюс на третю добу післяопераційного періоду концентрація ТБК-активних сполук до інкубації гомогенату СОШ щурів в залізо-аскорбатному буферному розчині достовірно (на 20.4%,  $p < 0.05$ ) поступається даним серії з використанням НК.

На 3-тю добу після виконання лапаротомії в тканинах СОШ щурів відмічається достовірне зменшення (у порівнянні з даними інтактної серії) концентрації фукози, що зв'язана з білками, – на 9.0% ( $p < 0.05$ ). На 7-му добу після виконання лапаротомії достовірних змін мономерів протективних білків СОШ не виявлено.

Через три доби після лапаротомії й імплантації НК в тканинах СОШ щурів виявляється достовірне (у порівнянні з даними інтактної групи та серії з виконанням лапаротомії без імплантації ХШМ) зменшення концентрації фукози, що зв'язана з білками – відповідно на 25.5% ( $p < 0.01$ ) та на 18.2% ( $p < 0.02$ ), а також суттєве підвищення вмісту гексуринових кислот – на 29.3% ( $p < 0.02$ ) та на 22.7% ( $p < 0.05$ ). Ці зміни свідчать про процес дезорганізації сполучнотканинних структур внаслідок деполімеризації неколагенових білків – глікопротеїнів і протеогліканів. Останнє послаблює резистентність шлункового муцину до протеолітичних ферментів і знижує його захисні властивості (Непорада К.С., 2004).

Через сім діб після лапаротомії й імплантації НК в тканинах СОШ щурів все ще відмічається достовірне (у порівнянні з даними як інтактної групи, так і серії з виконанням лапаротомії без імплантації ХШМ) зменшення концентрації фукози, що зв'язана з білками, – відповідно на 29.7% ( $p < 0.001$ ) та на 26.6% ( $p < 0.001$ ), а також суттєве підвищення вмісту гексуринових кислот – на 32.6% ( $p < 0.01$ ) та на 28.4% ( $p < 0.02$ ).

Введення мексидола у склад ХШМ, який імплантували, обмежує на третю добу післяопераційного періоду в тканинах СОШ щурів зниження концентрації фукози, зв'язаної з білками, – на 25.9% ( $p < 0.02$ ), та суттєве підвищення вмісту гексуринових кислот – на 23.5% ( $p < 0.01$ ).

Введення L-аргініну до структури хірургічної нитки, що імплантували, також обмежує на третю добу післяопераційного періоду в тканинах СОШ щурів зниження концентрації фукози, зв'язаної з білками, – на 31.5% ( $p < 0.01$ ), та суттєве підвищення вмісту гексуринових кислот – на 22.7% ( $p < 0.05$ ).

Через три доби після лапаротомії й імплантації вікрилу в тканинах СОШ щурів виявляється достовірне зменшення концентрації фукози, що зв'язана з білками, – на 20.0% ( $p < 0.01$ ) у порівнянні з даними інтактної групи, а також підвищення вмісту гексуринових кислот – відповідно на 25.0% ( $p < 0.02$ ) та на 18.6% ( $p < 0.05$ ) у порівнянні з даними інтактної групи та серії з виконанням лапаротомії без імплантації ХШМ.

Після імплантації вікрилу плюс на третю добу післяопераційного періоду в тканинах СОШ щурів концентрація фукози, зв'язаної з білками, на 27.8% ( $p < 0.02$ ) перевищує результат серії з використанням НК та на 19.0% ( $p < 0.05$ ) перевищує дані серії з імплантацією звичайного вікрилу. За цих умов вміст гексуринових кислот істотно поступається (на 13.9%,  $p < 0.01$ ) результату серії з імплантацією звичайного вікрилу.

При оцінці морфологічної картини СОШ інтактних щурів звертає на себе увагу відсутність виразково-ерозивних уражень. На 3-тю добу після виконання лапаротомії на СОШ щурів виявляються виразкові ураження у 20% щурів. Множинність виразок (число на 1-го щура) складає –  $0.4 \pm 0.3$ ; виразковий індекс – 0.04. На 7-му добу після виконання лапаротомії частота виразкових уражень не змінюється.

Через три доби після лапаротомії й імплантації НК частота виразкових уражень – 40%. Множинність виразок складає –  $0.8 \pm 0.4$ ; виразковий індекс – 0.16. На 7-му добу після лапаротомії й імплантації НК частота виразкових уражень також становить 20%. Множинність виразок –  $0.2 \pm 0.1$ ; виразковий індекс – 0.04.

При введення мексидола та L-аргініна у склад ХШМ, який імплантували, виразково-ерозивні ураження на 3-тю добу післяопераційного періоду не виявляються.

Через три доби після лапаротомії й імплантації вікрилу плюс частота виразкових уражень складає – 20%. Множинність виразок – відповідно  $0.4 \pm 0.3$  та  $0.2 \pm 0.1$ ; виразковий індекс – 0.04.

### 1.3. Метаболічні та морфофункціональні зміни в організмі щурів за умов моделювання хронічного психоемоційного стресу, лапаротомії та імплантації хірургічного шовного матеріалу

Імплантація НК за умов відтворення хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу (ХПС) призводить до збільшення (у порівнянні з даними серії з лапаротомією та імплантацією кетгуту без моделювання стресу) на третю добу післяопераційного періоду продукції  $O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ – відповідно на 14.7% ( $p < 0.001$ ) та 8.8% ( $p < 0.01$ ). При цьому вироблення  $O_2^-$  мікросомальним ЕТЛ достовірно перевищує результат серії, у якій за умов стресу проводили лапаротомію. Подібної різниці з даними групи, де виконували лапаротомію, при імплантації кетгуту без моделювання стресу не виявляється. Тобто специфічна дія кетгуту стосовно стимулювання продукції  $O_2^-$  виявляється у більшій мірі за умов відтворення психоемоційного стресу.

При імплантації ХШМ, модифікованого мексидолом, за умов відтворення ХПС на третю добу післяопераційного періоду продукція у клітинах печінки  $O_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ на 10.0% ( $p < 0.001$ ) поступається даним серії, у якій за умов стресу відтворювали лапаротомію. Подібної різниці з даними групи, де виконували лапаротомію, при імплантації модифікованого мексидолом ХШМ без моделювання стресу, ми не виявляли.

При імплантації ХШМ, модифікованого L-аргініном, за умов відтворення ХПС на третю добу післяопераційного періоду продукція у клітинах печінки  $O_2^-$  мікросомальним і мітохондріальним ЕТЛ відповідно на 10.8% ( $p < 0.01$ ) та на 9.7% ( $p < 0.01$ ) поступається даним серії, у якій за умов стресу відтворювали лапаротомію. Щодо продукції  $O_2^-$  мікросомальним ЕТЛ такої різниці з даними групи, де виконували лапаротомію, при імплантації модифікованого мексидолом ХШМ без моделювання стресу, ми не виявляли.

Імплантація НК за умов відтворення ХПС також призводить до збільшення (у порівнянні з даними серії з лапаротомією та імплантацією кетгуту без моделювання стресу) на третю добу післяопераційного періоду концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів до інкубації – на 57.9% ( $p < 0.01$ ), після інкубації – на 47.6% ( $p < 0.01$ ), а також до зменшення величини каталазного індексу – на 23.2% ( $p < 0.05$ ).

При цьому значення НСТ-тесту (на 9.6%,  $p < 0.02$ ), СГЕ (на 8.0%,  $p < 0.02$ ), концентрація ТБК-активних сполук еритроцитів до інкубації (на 13.1%,  $p < 0.05$ ) та приріст їхньої концентрації за час інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині (на 35.3%,  $p < 0.01$ ) достовірно перевищують результат серії, в якій за умов стресу відтворювали лапаротомію.

Зазначимо, що при імплантації кетгуту без моделювання стресу достовірних змін величин концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів до інкубації та приросту їхньої концентрації за час інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині у порівнянні з даними групи, де виконували лапаротомію, ми не виявляли.

При імплантації ХШМ, модифікованого мексидолом, за умов моделювання ХПС на третю добу післяопераційного періоду концентрація ТБК-активних сполук еритроцитів до інкубації та після інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині відповідно на 30.7% ( $p < 0.01$ ) та на 24.3% ( $p < 0.02$ ) поступаються даним серії з виконанням лапаротомії після відтворення стресу.

Звертає на себе увагу, що введення мексидолу у складі ХШМ за умов моделювання ХПС істотно обмежує збільшення (у порівнянні з результатом серії з використанням НК після відтворення стресу) величини НСТ-тесту – на 11.7% ( $p < 0.01$ ), СГЕ – на 13.7% ( $p < 0.01$ ), концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів до інкубації – на 38.7% ( $p < 0.001$ ), після інкубації – на 35.1% ( $p < 0.001$ ), її приросту – на 19.6% ( $p < 0.05$ ), однак при цьому збільшує значення каталазного індексу – на 21.4% ( $p < 0.01$ ).

Проте слід зазначити, що при імплантації ХШМ, модифікованого мексидолом, за умов моделювання ХПС на третю добу післяопераційного періоду показник приросту концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів за час інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині на 37.0% ( $p < 0.01$ ) перевищує результат серії, в якій імплантували ХШМ, модифікований мексидолом, без відтворення стресу.

Введення L-аргініну у складі ХШМ за умов моделювання ХПС достовірно збільшує на третю добу післяопераційного періоду (в порівнянні з результатом серії з використанням НК після відтворення стресу) величину каталазного індексу – на 26.4% ( $p < 0.01$ ). Остання на 70.3% ( $p < 0.001$ ) перевищує також результат серії, в якій імплантували ХШМ, модифікований L-аргініном, без відтворення стресу.

Проте при імплантації ХШМ, модифікованого L-аргініном, за умов моделювання ХПС на третю добу післяопераційного періоду приріст концентрації ТБК-активних сполук еритроцитів за час інкубації в залізо-аскорбатному буферному розчині на 77.3% ( $p < 0.05$ ) все ще перевищує дані серії, в якій імплантували ХШМ, модифікований L-аргініном, без відтворення стресу.

Імплантація НК за умов відтворення ХПС призводить до збільшення у тканинах СОШ (у порівнянні з даними серії з лапаротомією та імплантацією кетгуту без моделювання стресу) на третю добу післяопераційного періоду концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 29.6% ( $p < 0.05$ ), після інкубації – на 29.5% ( $p < 0.05$ ), її приросту – на 28.8% ( $p < 0.05$ ). При цьому зменшуються активності СОД – на 41.5% ( $p < 0.001$ ) та каталази – на 41.2% ( $p < 0.001$ ). Величини концентрацій ТБК-активних сполук до та після інкубації – відповідно на 49.4% ( $p < 0.01$ ) та на 44.5% ( $p < 0.01$ ) перевищують, а активності СОД і каталази – відповідно на 29.0% ( $p < 0.02$ ) та на 24.9% ( $p < 0.05$ ) поступаються даним серії з виконанням лапаротомії на тлі хронічного стресу.

Введення мексидолу у складі ХШМ за умов моделювання ХПС істотно обмежує збільшення у тканинах СОШ (у порівнянні з результатом серії з використанням НК після відтворення стресу) концентрації ТБК-активних

сполук до інкубації – на 38.8% ( $p < 0.001$ ), після інкубації – на 38.2% ( $p < 0.001$ ), її приросту – на 34.3% ( $p < 0.01$ ). При цьому збільшує активності СОД (на 59.1%,  $p < 0.01$ ) та каталази (на 61.4%,  $p < 0.001$ ).

Введення L-аргініну у складі ХШМ за умов моделювання ХПС також істотно обмежує збільшення у тканинах СОШ (у порівнянні з результатом серії з використанням НК після відтворення стресу) концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 32.0% ( $p < 0.01$ ), після інкубації – на 30.1% ( $p < 0.01$ ), її приросту – на 19.4% ( $p < 0.05$ ). При цьому збільшує активності СОД (на 49.1%,  $p < 0.02$ ) та каталази (на 55.4%,  $p < 0.001$ ).

Імплантація НК за умов відтворення ХПС призводить до збільшення у тканинах печінки (у порівнянні з даними серії з лапаротомією та імплантацією кетгуту без моделювання стресу) на третю добу післяопераційного періоду концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – до  $44.7 \pm 0.9$  мкмоль/кг (на 12.6%,  $p < 0.05$ ), її приросту – до  $4.3 \pm 0.5$  мкмоль/кг (на 48.3%,  $p < 0.05$ ). При цьому зменшуються активності СОД – до  $1.06 \pm 0.08$  од. акт. (на 29.8%,  $p < 0.01$ ) та каталази – до  $3.24 \pm 0.22$  мкат/г (на 34.8%,  $p < 0.001$ ). Величини концентрації ТБК-активних сполук до інкубації та приросту їхньої концентрації за час інкубації гомогенату печінки в залізо-аскорбатному буферному розчині – відповідно на 33.0% ( $p < 0.01$ ) та на 43.3% ( $p < 0.05$ ) перевищують, а активність СОД – на 25.4% ( $p < 0.05$ ) поступається даним серії з виконанням лапаротомії на тлі хронічного стресу.

Введення мексидолу у складі ХШМ за умов моделювання ХПС істотно обмежує збільшення у тканинах печінки (у порівнянні з результатом серії з використанням НК після відтворення стресу) концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 26.8% ( $p < 0.01$ ), її приросту – на 48.8% ( $p < 0.01$ ). При цьому збільшує активності СОД (на 38.7%,  $p < 0.02$ ) та каталази (на 63.0%,  $p < 0.001$ ).

Введення L-аргініну у складі ХШМ за умов моделювання ХПС також істотно обмежує збільшення у тканинах печінки (у порівнянні з результатом серії з використанням НК після відтворення стресу) концентрації ТБК-активних сполук до інкубації – на 23.3% ( $p < 0.01$ ), її приросту – на 39.5% ( $p < 0.05$ ). При цьому збільшує активності СОД (на 44.3%,  $p < 0.05$ ) та каталази (на 53.7%,  $p < 0.001$ ).

При імплантації ХШМ, модифікованого L-аргініном, за умов моделювання ХПС на третю добу післяопераційного періоду величина активності каталази на 17.0% ( $p < 0.02$ ) поступається даним серії, в якій імплантували ХШМ, модифікований L-аргініном, без відтворення стресу.

При імплантації НК за умов відтворення ХПС вміст NANA – до  $7.2 \pm 0.2$  мкмоль/г (на 20.0%,  $p < 0.02$ ), гексуронової кислоти – до  $12.7 \pm 0.4$  мкмоль/г (на 15.5%,  $p < 0.05$ ) перевищують результати серії з виконанням лапаротомії на тлі хронічного стресу.

Введення мексидолу у складі ХШМ за умов моделювання ХПС істотно обмежує збільшення у тканинах СОШ (у порівнянні з результатом серії з використанням НК після відтворення стресу) концентрації NANA (на 18.1%,  $p < 0.01$ ) і гексуронової кислоти (на 18.1%,  $p < 0.01$ ).

Поряд з цим, при імплантації ХШМ, модифікованого мексидолом, за умов моделювання ХПС на третю добу післяопераційного періоду вміст фукози, що зв'язана з білками, на 23.5% ( $p < 0.01$ ) поступається даним серії, в якій імплантували ХШМ, модифікований мексидолом, без відтворення стресу.

Введення L-аргініну у складі ХШМ за умов моделювання ХПС не тільки достовірно обмежує збільшення у тканинах СОШ концентрації NANA (на 25.0%,  $p < 0.001$ ) і гексуронової кислоти (на 24.4%,  $p < 0.001$ ), але запобігає зниженню вмісту фукози, що зв'язана з білками, – на 54.8% ( $p < 0.001$ ) у порівнянні з результатами серії з використанням НК на тлі хронічного стресу.

Примітно, що саме введення L-аргініну у складі ХШМ за умов моделювання ХПС достовірно підвищує (на 41.3%,  $p < 0.01$ ) вміст фукози, що зв'язана з білками, та знижує (на 12.7%,  $p < 0.05$ ) концентрацію гексуронової кислоти у порівнянні з результатами серії з виконанням лапаротомії на тлі хронічного стресу. Тобто сприяють нормалізації стану фукоглікопротеїнів і глікозаминогліканів сполучної тканини, запобігаючи їхню деполімеризацію, типову для ранового процесу та хронічного психоемоційного стресу (Тарасенко Л.М., Скрипник І.М., 1998).

Імплантація НК за умов відтворення ХПС також супроводжується достовірним збільшенням на третю добу післяопераційного періоду показника множинності виразок – до  $3.0 \pm 0.3$  на 1-го щура (у 3.75 рази,  $p < 0.01$ ) у порівнянні з даними серії без моделювання ХПС.

Величини інших показників повністю співпадають с такими в серії з виконанням лапаротомії за умов моделювання ХПС: частота виразкових уражень складає – 100%; середній ступінь виразки у групі – 1.6; виразковий індекс – 1.6.

Введення мексидолу у складі ХШМ за умов моделювання ХПС знижує множинність виразок – до  $0.8 \pm 0.3$  на 1-го щура, яка поступається – в 3.3 рази ( $p < 0.01$ ) даним серії з виконанням лапаротомії на тлі хронічного стресу та в 3.8 рази ( $p < 0.01$ ) результату серії з використанням НК після відтворення стресу. Частота виразкових уражень становить – 60%; середній ступінь виразки у групі – 0.6; виразковий індекс – 0.36.

Введення L-аргініну у складі ХШМ за умов моделювання ХПС знижує множинність виразок – до  $1.0 \pm 0.4$  на 1-го щура, яка поступається – в 2.6 рази ( $p < 0.01$ ) даним серії з виконанням лапаротомії на тлі хронічного стресу та в 3.0 рази ( $p < 0.01$ ) результату серії з використанням НК після відтворення стресу. Частота виразкових уражень становить – 60%; середній ступінь виразки у групі – 0.6; виразковий індекс – 0.36.

## РОЗДІЛ 2.

### Участь NO-синтаз і пероксинітриду в патогенезі експериментального травматичного сіалоаденіту

#### 2.1. Матеріали та методи дослідження.

Дослідження були проведені на 60 білих щурах лінії Вістар масою 180-200 г. Травматичний сіалоаденіт моделювали шляхом дозованого механічного пошкодження протоки нижньощелепної залози під ефірним наркозом (протягом 4 хвилин вивідну протоку підщелепної СЗ стискають та розтискають поперемінно 1 раз на добу щоденно протягом 1 місяця) (Чулак Л.Д. та співавт., 2007). Тваринам протягом часу відтворення ТС внутрішньоочеревинно вводили відповідно ізотонічний розчин натрію хлориду ("плацебо"), неселективний інгібітор NO-синтаз – метиловий ефір нітро-L-аргініну (L-NAME), селективний інгібітор нейрональної NO-синтази – 7-нітроіндазол (7-NI), селективний інгібітор індукцибельної NO-синтази – аміногуанідин, субстрат NO-синтазної реакції – L-аргінін, скевенджер пероксинітриду – L-селенометіонін. Контролем слугували результати, одержані при дослідженні за тих же умов інтактної контрлатеральної нижньощелепної СЗ.

Зазначені вище сполуки вводили 2 рази на тиждень протягом часу відтворення хронічного ТС: L-NAME - у дозі 5 мг/кг (Laude K. et al., 2003), 7-NI – 30 мг/кг (Laude K. et al., 2003), аміногуанідин – 20 мг/кг (Takeuchi K. et al., 2007), L-Arg – 500 мг/кг (Дробінська О. та співавт., 2004) та L-Sem – 3 мг/кг (Laude K. et al., 2003). Евтаназію тварин виконували методом дислокації шийних хребців під ефірним наркозом.

Утворення  $\cdot\text{O}_2^-$  у гомогенаті СЗ оцінювали при проведенні тесту з нітросинім тетразолієм з індукторами у вигляді нікотинамідаденіндинуклеотиду відновленого (НАДН) та нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату відновленого (НАДФН) (Цебржинський О.І., 2002)

Рівень ПОЛ у тканинах оцінювали по утворенню в реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації (Кайдашев І.П. та співавт., 2003). Активність антиоксидантної системи оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час півторагодинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази (СОД) та каталази (Кайдашев І.П. та співавт., 2003).

Концентрацію аденозинтрифосфату (АТФ) у тканинах СЗ визначали за допомогою вимірювання оптичної густини реагуючих речовин, яка пропорційна вмісту АТФ у пробі (Beutler E., 1975). Вміст аденозинди- та монофосфату (АДФ і АМФ) визначали в одній пробі за допомогою сполучених реакцій (Jaworeck D., 1974). На основі одержаних результатів обчислювали значення енергетичного потенціалу за формулою D.E. Atkinson.

Отримані дані піддавали статистичній обробці. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Віллка. Якщо дані відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували t-критерій Ст'юдента для незалежних вибірок. У випадку, коли ряди даних не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Мана-Вітні. Статистичні розрахунки проводили з використанням програм "Microsoft Excel 2007" та "StatisticSoft 6.0".

#### 2.2. NO-залежні зміни продукції супероксидного аніон-радикала в нижньощелепних слинних залозах за умов експериментального травматичного сіалоаденіту

Відтворення ТС істотно не впливає на продукцію клітинами ушкодженої СЗ  $\cdot\text{O}_2^-$  у мікросомальному ЕТЛ, але призводить до збільшення його вироблення у мітохондріальному ЕТЛ – до  $15.45 \pm 0.49$  нмоль/г·с (на 14.9%,  $p < 0,001$ ).

Нами виявлено, що на продукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  у тканинах СЗ у значній мірі впливає функціональна активність NOS.

Так, введення L-NAME знижує вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ у тканинах інтактних СЗ – до  $15.08 \pm 0.23$  нмоль/г·с (на 7.9%,  $p < 0,01$ ), проте збільшує його продукцію мітохондріальним ЕТЛ – до  $14.84 \pm 0.28$  нмоль/г·с (на 6.2%,  $p < 0,05$ ).

Введення селективного інгібітору nNOS 7-NI також знижує вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$  мікросомальним ЕТЛ у інтактних СЗ – до  $15.5 \pm 0.22$  нмоль/г·с (на 5.4%,  $p < 0,05$ ), але, як і при застосуванні L-NAME призводить до збільшення продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ – до  $14.73 \pm 0.26$  нмоль/г·с (на 5.3%,  $p < 0,05$ ).

Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину, L-аргініну та L-селенометіоніну істотно не позначається на рівні генерації  $\cdot\text{O}_2^-$  неушкодженими СЗ.

Відомо, що мікросомальний ЕТЛ, з яким пов'язана НАДФН-індукована продукція  $\cdot\text{O}_2^-$ , має спільні компоненти з НАДФН-диафорозою – маркером NO-синтази (Kathy K., 2000). Тому пригнічення NO-синтаз може позначатися на продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  (Pou S., 1999). При цьому звертає на себе увагу той факт, що пригнічення iNOS практично не позначається на рівні вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$  інтактними СЗ, що, вочевидь, пов'язано з незначною функціональною активністю цього ферменту поза умовами запального процесу.

Збільшення утворення  $\cdot\text{O}_2^-$  за умов введення неселективного інгібітору NOS L-NAME та селективного інгібітору nNOS 7-NI, очевидно, відбиває здатність конституційних NOS регулювати продукцію супероксиду, тобто виконувати протективну роль щодо накопичення та пошкоджуючої дії цього радикала.

Примітно, що продукція  $\cdot\text{O}_2^-$  у СЗ з експериментальним ТС дещо по-іншому реагує на зміни функціональної активності NOS.

Так, якщо при введенні L-NAME знижується вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$  мікосомальним ЕТЛ у тканинах СЗ з відтвореним ТС – до  $14.12 \pm 0.28$  нмоль/г·с (на 8.6%,  $p < 0.05$ ), та при застосуванні селективного інгібітору nNOS 7-NI величина вказаного показника збільшується – до  $17.29 \pm 0.25$  (на 11.9%,  $p < 0.01$ ).

Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину призводить до зменшення продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  мікосомальним ЕТЛ у тканинах СЗ з відтвореним ТС – до  $13.7 \pm 0.36$  нмоль/г·с (на 11.3%,  $p < 0.02$ ).

Таким чином, у тканинах СЗ за умов ТС nNOS справляє протективну дію щодо продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  мікосомальним ЕТЛ, у той час як активність iNOS сприяє їй.

Введенні L-NAME істотно не позначається на виробленні  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у тканинах СЗ з відтвореним ТС.

У той же час, застосування селективного інгібітору nNOS 7-NI збільшує величину цього показника – до  $16.98 \pm 0.27$  (на 5.7%,  $p < 0.05$ ).

Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину, навпаки, призводить до зменшення продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у тканинах СЗ з відтвореним ТС – до  $14.55 \pm 0.32$  нмоль/г·с (на 9.5%,  $p < 0.01$ ).

Тобто, підтверджуються відмінності в ефектах nNOS та iNOS: функціонування першої супроводжується обмеженням продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у СЗ з відтвореним ТС, а другої – сприяє цьому процесу.

Примітно, що введення білим щурам субстрату NOS L-аргініну не тільки не сприяє збільшенню продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у СЗ з відтвореним ТС, але й обмежує цей процес. Так, вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ за цих умов зменшується – до  $15.02 \pm 0.26$  нмоль/г·с (на 6.5%,  $p < 0.02$ ).

Відомо, що L-аргінін поряд з тетрагідробіоптерином попереджають роз'єднання переносу електронів в оксигеназних ферментах, унаслідок чого кисень стає єдиним акцептором електронів, запобігаючи тим самим утворення  $\cdot\text{O}_2^-$ .

Введення білим щурам субстрату NOS L-аргініну не тільки не сприяє збільшенню продукції  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ у СЗ з відтвореним ТС, але й обмежує цей процес.

Застосування скевенджеру пероксинітриду (L-селенометіоніну) обмежує у СЗ з відтвореним ТС гіперпродукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріями – до  $14.47 \pm 0.35$  нмоль/г·с (на 10.0%,  $p < 0.01$ ).

Обмеження вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним ЕТЛ при дії L-селенометіоніну, очевидно, відбиває здатність пероксинітриду пригнічувати біоенергетичні процеси у клітинах (інактивувати НАДН- та сукцинат-залежні мітохондріальні ферментні комплекси (МФК), руйнувати FeS-кластерів, нітрувати аконітазу, окиснювати тіолові групи аденіннуклеотидтрансферази та креатинкінази) ((Szabó S. et al., 2007). Порушення функціонування мітохондріального ЕТЛ (особливо МФК-I) вважаються ключовими чинниками гіперпродукції  $\cdot\text{O}_2^-$  внутрішньою мембраною мітохондрій (Szabó S. et al., 2007).

### 2.3. NO-залежні зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення травматичного сіалоаденіту

Відтворення ТС призводить до активації у тканинах ураженої СЗ процесів ПОЛ, на що вказує достовірне збільшення концентрації ТБК-реактивів до та після інкубації у прооксидантному буферному розчині відповідно на 28.3% ( $p < 0.001$ ) та 25.3% ( $p < 0.01$ ).

Нами виявлено, що тільки зміни функціональної активності nNOS істотно впливають на активність ПОЛ у тканинах інтактних СЗ. Так, введення селективного інгібітору nNOS 7-NI на 11.4% ( $p < 0.05$ ) зменшує концентрацію ТБК-реактивів після інкубації гомогенату СЗ у залізо-аскорбатному буферному розчині. Раніше ми виявили роль nNOS в продукції супероксидного аніон-радикала мікосомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах інтактною нижньощелепної СЗ.

Значно більше змінена активність NOS впливає на ПОЛ за умов відтворення ТС.

Так, введення за цих умов 7-NI підвищує концентрацію ТБК-активних сполук до інкубації на 9.89% ( $p < 0.05$ ), що відбиває пригнічуючу роль nNOS на процеси пероксидації. Це може бути пов'язано зі здатністю nNOS попереджувати за цих умов гіперпродукцію супероксидного аніон-радикала мітохондріями та мікосомами.

У той же час, введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину зменшує концентрацію ТБК-реактивів до та після інкубації - відповідно на 14.8% ( $p < 0.01$ ) та 15.7% ( $p < 0.05$ ). Тобто саме активність iNOS вносить істотний внесок у інтенсифікацію процесів ПОЛ.

Примітно, що введення L-аргініну істотно не позначається на утворенні ТБК-активних сполук у гомогенаті СЗ.

Застосування L-селенометіоніну істотно зменшує концентрацію ТБК-реактивних до та після інкубації - відповідно на 16.7% ( $p < 0,01$ ) та 17.9% ( $p < 0,05$ ), що вказує на роль пероксинітриту в ініціації ПОЛ у СЗ за умов ТС.

Пероксинітрит здатний окиснювати NH- і SH-групи білків, ДНК, що може призводити до інактивації ряду ферментів ( $\alpha_1$ -інгібітора протеїназ, тканинного інгібітора металопротеїназ, Mn/Fe-СОД тощо) (Szabó S. et al., 2007). Реагуючи з іонами металів, що входять до складу СОД, пероксинітрит викликає утворення реактивного і високотоксичного іона нітронія, який, у свою чергу, утворює нітрофеноли (Hon W.M. et al., 2002). Через це порушуються функції цитоплазматичних рецепторів. У присутності пероксинітриту або продукту його розпаду утворюються тільні радикали глутатіону, в результаті чого останній перетворюється з антиоксиданту в прооксидант, який ініціює процеси ПОЛ (Kim S.H. et al., 2004).

Відтворення ТС призводить до суттєвого обмеження антиоксидантної забезпеченості тканин уражених СЗ, на що вказує достовірне збільшення приросту концентрації ТБК-активних продуктів за час півторагодинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині (на 17.3%,  $p < 0,02$ ).

Введення на тлі відтворення ТС селективного інгібітору nNOS 7-NI на 20.5% ( $p < 0,01$ ) підвищує приріст концентрації ТБК-реактивних, що свідчить про значення nNOS у регуляції антиоксидантного стану у СЗ за умов їхнього запалення.

В експериментах *in vitro* продемонстровано, що NO може фактично сповільнювати ПОЛ, діючи як скевенджер кисневих радикалів. Передбачається, що одним з механізмів антиоксидантної дії NO, який утворюється конституційними NOS, може бути зв'язування вільних іонів заліза у складі нітрозильних комплексів (Шумаев К.Б. и соавт., 2006). При цьому інгібуються реакції вільно-радикального окиснення, що каталізуються редокс-активними іонами заліза. ПОЛ пригнічується також завдяки взаємодії NO з алкілпероксильними й алкоксильними радикалами. NO може захищати інші біологічні молекули від окисної модифікації, шляхом нітрозилування гемму та відновлення оксоферрилформ гемопротеїдів.

У той же час, дослідження неушкоджених контрлатеральних СЗ виявило здатність nNOS обмежувати антиоксидантний потенціал (при введенні 7-NI приріст концентрації ТБК-реактивних зменшується - на 12.0% ( $p < 0,05$ )).

Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину за умов відтворення ТС зменшує в уражених СЗ приріст концентрації ТБК-реактивних - на 8.2% ( $p < 0,02$ ), що вказує на внесок iNOS у виснаження антиоксидантного потенціалу СЗ.

Введення L-аргініну істотно не позначається на величині приросту концентрації ТБК-активних сполук у гомогенаті СЗ.

Застосування L-селенометіоніну достовірно зменшує приріст концентрації ТБК-реактивних - на 22.7% ( $p < 0,05$ ), що вказує на роль пероксинітриту в обмеженні антиоксидантних резервів у СЗ за умов ТС.

Примітно, що за умов відтворення ТС у тканинах СЗ збільшення активності антиоксидантних ферментів: СОД (на 33.3%,  $p < 0,02$ ) і каталази (на 24.6%,  $p < 0,001$ ) все ж таки не здатне підтримати достатній рівень антиоксидантного потенціалу та компенсувати ПОЛ, тому підвищується приріст концентрації ТБК-активних продуктів за час півторагодинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині.

Відомо, що синтез СОД індукується на рівні трансляції субстратом (тобто супероксидним аніон-радикалом) (Поберезкина Н.Б. и соавт., 1989), вироблення якого істотно підвищується у цей термін як мікосомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами. Активність каталази, у свою чергу, індукується на рівні трансляції  $H_2O_2$  (Ponrdenz E., Kahl R., 1998). У зв'язку з цим активності цих ферментів знаходяться у взаємозв'язку, тому що СОД забезпечує каталазу субстратом, а остання регенерує  $O_2$  для потреб клітин.

Досить значні зміни активності СОД і каталази відмічаються при зміні режимів функціонування системи оксиду азоту.

Так, введення неселективного інгібітору NOS L-NAME та селективного інгібітору nNOS 7-NI достовірно підвищує активність СОД - відповідно на 27.8% ( $p < 0,05$ ) та 33.3% ( $p < 0,02$ ), каталази - на 25.4% ( $p < 0,001$ ) та 23.2% ( $p < 0,001$ ).

Відома здатність NO взаємодіяти з іоном міді активного центру СОД (Monzani E. et al., 2000). Відомо, що за умов зв'язування каталази з NO генерується ферікаталаза-NO, що є пригніченою формою ферменту (Kim S.H. et al., 2004).

Введення L-NAME, 7-NI та аміногуанідину за умов відтворення ТС збільшує в уражених СЗ активність СОД - відповідно на 37.5% ( $p < 0,01$ ), 33.3% ( $p < 0,01$ ) та 41.7% ( $p < 0,01$ ).

Активність каталази також підвищується в СЗ при введенні L-NAME, 7-NI та аміногуанідину за умов відтворення ТС - відповідно на 37.4% ( $p < 0,001$ ), 40.1% ( $p < 0,001$ ) та 44.2% ( $p < 0,001$ ).

При введенні L-аргініну за умов відтворення ТС в уражених СЗ достовірно обмежується активність каталази - на 10.9% ( $p < 0,05$ ).

Застосування L-селенометіоніну збільшує активність СОД та каталази в уражених СЗ - відповідно на 41.7% ( $p < 0,001$ ) та 45.4% ( $p < 0,001$ ).

Реагуючи з іонами металів, що входять до складу СОД, пероксинітрит викликає утворення реактивного і високотоксичного іона нітронія, який в свою чергу зв'язується з фенольними групами і утворює нітрофеноли. У цій реакції СОД виконує роль каталізатора нітрування широкого спектра похідних фенолу, в тому числі тирозину.

Утворення нітротирозинів у значній мірі визначає токсичність NO, оскільки при інактивації тирозинкінази не відбувається фосфорилування білків і порушуються функції цитоплазматичних рецепторів (Szabó S. et al., 2007).

#### 2.4. NO-залежні зміни вмісту та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення травматичного сіалоаденіту

Відтворення ТС призводить до порушення біоенергетичних процесів у тканинах ураженої СЗ, на що вказує достовірне зменшення концентрації АТФ - на 17.0% ( $p < 0,02$ ).

Звертає на себе увагу, що зміни функціональної активності NOS істотно впливають на вміст АТФ у тканинах інтактних СЗ. Так, введення неселективного інгібітору nNOS L-NAME та селективного інгібітору nNOS 7-NI відповідно на 14.7% ( $p < 0,02$ ) та 15.6% ( $p < 0,02$ ) зменшують концентрацію АТФ у тканинах СЗ. Тобто NO, що продукується у порівняно незначній кількості конститутивними NOS здатний позитивно впливати на вміст макроергічних сполук у тканинах СЗ.

У той же час за умов відтворення ТС відмічаються залежні від стану функціональної активності певних ізоформ NOS зміни концентрації АТФ.

Так, введення за цих умов L-NAME і 7-NI достовірно не позначаються на концентрацію АТФ і АДФ у тканинах СЗ. У той же час, введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину достовірно збільшує концентрацію АТФ - на 18.2% ( $p < 0,02$ ).

Примітно, що введення L-аргініну істотно не позначається на концентрації АТФ і АДФ як у гомогенаті інтактних, так і ушкоджених СЗ.

Застосування L-селенометіоніну не впливає на вміст АТФ і АДФ у тканинах інтактних СЗ, але попереджує зниження концентрації АТФ в ушкоджених СЗ. За цих умов вміст АТФ на 19.3% ( $p < 0,02$ ) перевищує відповідну величину серії дослідів з моделюванням ТС у щурів, яким вводили плацебо. Це доводить істотну роль пероксинітриту в розвитку дефіциту макроергічних сполук у тканинах СЗ за умов ТС.

Відтворення ТС призводить до достовірного збільшення концентрації АМФ у тканинах уражених СЗ - на 42.4% ( $p < 0,001$ ).

Зміни функціональної активності NOS також істотно позначаються на концентрації АМФ у тканинах інтактних СЗ. Так, введення неселективного інгібітору nNOS L-NAME та селективного інгібітору nNOS 7-NI відповідно на 12.1% ( $p < 0,01$ ) та 24.2% ( $p < 0,001$ ) збільшують концентрацію АМФ у тканинах СЗ.

Вміст АТФ також зазнає за умов відтворення ТС різноспрямованих змін, залежних від стану функціональної активності конститутивних та індукційної NOS. Так, введення за цих умов 7-NI збільшує концентрацію АМФ у тканинах СЗ - на 36.2% ( $p < 0,001$ ). Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину, навпаки, зменшує концентрацію АТФ - на 14.9% ( $p < 0,001$ ).

Введення L-аргініну на концентрації АМФ у СЗ достовірно не позначається.

Застосування L-селенометіоніну не впливає на вміст АМФ у інтактних СЗ, але обмежує ріст концентрації АТФ в ушкоджених тканинах.

За цих умов концентрація АМФ на 21.3% ( $p < 0,001$ ) поступається даним серії з моделюванням ТС у щурів, яким вводили плацебо.

Розрахунок інтегральних показників, що відбивають вміст і співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах СЗ, дозволяє більш детально визначити характер змін біоенергетичних процесів. Слід зазначити, що сума аденіннуклеотидів у всіх дослідних серіях істотних змін не зазнавала. Більш чутливим показником виявився енергетичний потенціал.

Так, за умов відтворення ТС у тканинах СЗ відмічається зниження енергетичного потенціалу - на 6.5% ( $p < 0,01$ ), що вказує на достовірне зниження за умов розвитку запального процесу в СЗ процесу ресинтезу макроергічних сполук, що відмічалось і при відтворенні гострого запалення СЗ при введенні карагеніну (Бондаренко В.В., 2002).

Звертає на себе увагу, що зміни функціональної активності nNOS достовірно обмежують величину енергетичного потенціалу в тканинах інтактних СЗ - на 4.9% ( $p < 0,05$ ), що підтверджує роль NO, який синтезується конститутивними NOS, у регуляції біоенергетичних процесів у тканинах СЗ.

За умов відтворення ТС енергетичний потенціал також змінюється у залежності від стану функціональної активності конститутивних та індукційної NOS.

Так, введення за цих умов 7-NI знижує енергетичний потенціал у тканинах СЗ - на 4.8% ( $p < 0,05$ ). У той же час, введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину, навпаки, збільшує енергетичний потенціал - на 4.9% ( $p < 0,05$ ).

Можна припустити, що саме NO, що виробляється nNOS, бере участь у забезпеченні адаптивних змін під час розвитку ТС. За цих умов NO може ініціювати реакції з розгалуженими ланцюгами, що супроводжується переходом білків з розчинного у мембранозв'язаний стан і має велике значення для метаболічної активації внутрішньоклітинних процесів, які, зокрема, забезпечують синтез АТФ і проліферацію клітин (наприклад, каскаду реакцій, контрольованих протеїнкіназою С) (Реутов В.П. и соавт., 1998). Унаслідок цього ферменти переходять з менш активного стану (розчинна форма) у більш активне (мембранозв'язана форма).

У той же час велика кількість NO, який виробляється iNOS, пригнічує біоенергетичні процеси у СЗ, порушуючи процес ресинтезу АТФ. Відомо, що нітрозилування FeS груп (що беруть участь в транспорті електронів від флавінового компоненту на убіхінон) в активному центрі 1-го і 2-го комплексів дихального ланцюга порушує окиснення основних субстратів тканинного дихання. Не можна виключити інгібуючої дії NO на інші флавінові ферменти, які містять FeS центри (наприклад, ацидо-КоА-дегідрогеназу,  $\alpha$ -гліцерофосфатдегідрогеназу).



У циклі трикарбонових кислот аконітаза (аконітат-гідратаза) інгібується NO, ймовірно, за рахунок зв'язування з іоном двовалентного заліза, що входить в активний центр цього ферменту (Калашников С.П. и соавт., 1999).

Звертає на себе увагу той факт, що введення субстрату NOS L-аргініну істотно не позначається на енергетичному потенціалі у тканинах як інтактних, так і ушкоджених СЗ.

Введення L-селенометіоніну достовірно попереджує зниження енергетичного потенціалу в ушкоджених СЗ. При цьому енергетичний потенціал на 5.8% ( $p < 0,01$ ) перевищує дані серії з моделюванням ТС у щурів, яким вводили плацебо.

Тобто зниження енергетичного потенціалу в СЗ за умов ТС є пероксинітрит-залежним процесом.

Відома здатність цієї сполуки інактивувати НАДН- та сукцинат-залежні мітохондріальні ферментні комплекси (МФК), руйнувати FeS-кластери, нітрувати аконітазу, окиснювати тіолові групи аденіннуклеотидтранслокази та креатинкінази, викликати вихід із мітохондрій цитохрому с – потужного активатора апоптозу (Szabó S. et al., 2007).

## ВИСНОВКИ

1. Хірургічна травма (операція лапаротомії) супроводжується системними змінами окиснювальних процесів у організмі щурів, призводить до зростання утворення супероксидного аніон-радикала мітохондріальним (на 3-тю та 7-му добу післяопераційного періоду), мікросомальним (на 7-му добу) електронно-транспортними ланцюгами клітин печінки, НАДФН-оксидазою лейкоцитів крові (на 3-тю та 7-му добу), активації вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів у крові (на 3-тю та 7-му добу) та тканинах печінки (на 3-тю добу), зниження антиоксидантного потенціалу крові (на 3-тю та 7-му добу).

2. Операція лапаротомії призводить до змін резистентності слизового бар'єра шлунка, деполімеризації фукоглікопротеїнів слизової оболонки (на 3-тю добу післяопераційного періоду), утворення виразок шлунка у 20% щурів (на 3-тю та 7-му добу – середній ступінь виразки у групі – 0.2, виразковий індекс – 0.04).

3. Імплантація немодифікованого кетгуту у міжм'язовий карман передньої черевної стінки збільшує порушення окиснювальних процесів в організмі щурів, підвищує утворення супероксидного аніон-радикала в крові (на 3-тю та 7-му добу після лапаротомії), зменшує активність антиоксидантних ферментів (СОД, каталази) у тканинах печінки (на 7-му добу), підвищує деполімеризацію компонентів слизового бар'єра шлунка – фукоглікопротеїнів і глікозаміногліканів (на 3-тю та 7-му добу). Імплантація вікрилу у міжм'язовий карман передньої черевної стінки істотно збільшує деполімеризацію глікозаміногліканів на 3-тю добу післяопераційного періоду.

4. Включення фізіологічно активних речовин до складу хірургічних ниток, імплантованих у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, суттєво впливає на системні зміни вільнорадикальних процесів у організмі щурів, зменшує у ранньому післяопераційному періоді продукцію супероксиду мікросомальним і мітохондріальним (мексидол у складі кетгуту), мітохондріальним (L-аргінін у складі кетгуту), мікросомальним (триклозан у складі вікрилу плюс) електронно-транспортними ланцюгами у клітинах печінки, а також НАДФН-оксидазою лейкоцитів крові (L-аргінін, триклозан у складі вікрилу плюс). За здатністю обмежувати пероксидне окиснення ліпідів та збільшувати антиоксидантний потенціал у крові, тканинах слизової оболонки шлунка та печінки сполуки, іммобілізовані на шовному матеріалі, розподіляються таким чином: мексидол > L-аргінін > триклозан у складі вікрилу плюс.

5. Наявність мексидолу та L-аргініну у складі кетгуту, а також триклозану у складі вікрилу плюс, імплантованих у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, обмежує процеси дезорганізації сполучної тканини слизової оболонки шлунка, що включає зменшення деполімеризації фукоглікопротеїнів і глікозаміногліканів (на 3-тю добу післяопераційного періоду).

6. Моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу збільшує пов'язані з імплантацією немодифікованого кетгуту системні порушення окиснювальних процесів в організмі щурів, підвищує утворення супероксидного аніон-радикала мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у тканинах печінки, лейкоцитами периферичної крові, активацію вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів у крові, знижує антиоксидантний потенціал в тканинах слизової оболонки шлунка, активність каталази в тканинах печінки.

7. За умов моделювання хронічного психоемоційного іммобілізаційного стресу до нанесення хірургічної травми у більшій мірі виявляється специфічна дія хірургічних ниток на продукцію у клітинах печінки супероксидного аніон-радикала мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами, стан вільнорадикального пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи в крові, тканинах слизової оболонки шлунка та печінки щурів, метаболізм протекторних білків слизової оболонки шлунка та її морфофункціональний стан.

8. Мексидол та L-аргінін, введені у складі хірургічних ниток, імплантованих у міжм'язовий карман передньої черевної стінки, коригують стрес-індуковане зростання продукції супероксидного аніон-радикала мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах печінки щурів, активацію пероксидного окиснення ліпідів в крові, слизовій оболонці шлунка та печінці, зниження антиоксидантного потенціалу у тканинах слизової оболонки шлунка та печінки щурів, істотно зменшують множинність виразок шлунка та виразковий індекс.

9. Зміни продукції супероксидного аніон-радикала мікросомальним і мітохондріальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах інтактною нижньощелепної слинної залози залежать від функціональної

активності конституційних NO-синтаз. Введення неселективного інгібітору NOS L-NAME та селективного інгібітору nNOS 7-NI знижує вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$  мікосомальним ЕТЛ у тканинах інтактних СЗ та збільшує його продукцію мітохондріальним ЕТЛ. Введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину, L-аргініну та скевенджеру пероксинітриту L-селенометіоніну істотно не впливає на цей процес.

10. Відтворення травматичного сіалоаденіту призводить до збільшення вироблення клітинами ушкодженої нижньощелепної слинної залози  $\cdot\text{O}_2^-$  у мітохондріальному електронно-транспортному ланцюзі, але істотно не впливає на його продукцію у мікосомальному.

11. Гіперпродукція  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним і мікосомальним електронно-транспортними ланцюгами у клітинах нижньощелепної слинної залози за умов травматичного сіалоаденіту пов'язана з функціонуванням індукцибельної ізоформи NO-синтази. Застосування селективного інгібітору iNOS (аміногуанідину) попереджує збільшення вироблення  $\cdot\text{O}_2^-$ , введення 7-NI підвищує вироблення супероксиду, що вказує на роль nNOS у попередженні за цих умов гіперпродукції супероксидного аніон-радикала мітохондріями та мікососомами. Застосування L-аргініну та скевенджеру пероксинітриту L-селенометіоніну обмежує гіперпродукцію  $\cdot\text{O}_2^-$  мітохондріальним електронно-транспортним ланцюгом у клітинах нижньощелепної слинної залози за умов травматичного сіалоаденіту.

12. Активність конституційних NO-синтаз активує пероксидне окиснення ліпідів та обмежує антиоксидантний потенціал у тканинах інтактних піднижньощелепних слинних залоз. Введення селективного інгібітору nNOS 7-NI збільшує антиоксидантний потенціал, введення неселективного інгібітору NOS L-NAME та селективного інгібітору nNOS 7-NI підвищує активність СОД і каталази. Індукцибельна NO-синтаза, введення субстрату NOS L-аргініну та утворення пероксинітриту не впливають на стан зазначених процесів у тканинах інтактних піднижньощелепних слинних залоз.

13. Активність нейрональної та індукцибельної NOS призводить до різноспрямованих змін пероксидного окиснення ліпідів у тканинах ушкоджених піднижньощелепних слинних залоз за умов травматичного сіалоаденіту. Введення за цих умов селективного інгібітору nNOS 7-NI обмежує рівень процесів пероксидації, підвищує антиоксидантний потенціал, селективного інгібітору iNOS аміногуанідину – сприяє активації пероксидного окиснення ліпідів і зниженню антиоксидантного потенціалу тканин слинних залоз. Збільшення антиоксидантного потенціалу в тканинах ушкоджених піднижньощелепних слинних залоз за умов травматичного сіалоаденіту, пов'язане з функціонуванням nNOS, не залежить від активності супероксиддисмутази та каталази. Всі ізоферменти NO-синтази, що досліджувалися (nNOS, iNOS), негативно впливають на активність названих ферментів. Механізми активації пероксидного окиснення ліпідів та зниження антиоксидантного потенціалу у тканинах ушкоджених піднижньощелепних слинних залоз за умов травматичного сіалоаденіту є пероксинітрит-залежними процесами.

14. Функціональна активність конститутивних NO-синтаз позитивно впливає на вміст АТФ та підвищує енергетичний потенціал у тканинах інтактних піднижньощелепних слинних залоз. Введення селективного інгібітору nNOS 7-NI пригнічує процес ресинтезу в них АТФ. Індукцибельна NO-синтаза, введення субстрату NOS L-аргініну та утворення пероксинітриту не впливають на вміст та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз.

15. Активність нейрональної та індукцибельної NOS призводить до різноспрямованих змін біоенергетичних процесів у тканинах ушкоджених піднижньощелепних слинних залоз за умов травматичного сіалоаденіту. Введення за цих умов селективного інгібітору nNOS 7-NI знижує ресинтез АТФ та енергетичний потенціал, введення селективного інгібітору iNOS аміногуанідину - підвищує енергетичний потенціал у тканинах слинних залоз. Введення субстрату NOS L-аргініну не впливає на вміст та співвідношення аденіннуклеотидів у тканинах як інтактних, так і ушкоджених слинних залоз. Механізми порушення ресинтезу АТФ та зниження енергетичного потенціалу в тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов травматичного сіалоаденіту є пероксинітрит-залежними процесами.

## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Бабина О.А. Источники активных форм кислорода в тканях ротовой полости в норме и при патологии / О.А. Бабина, В.В. Бондаренко, М.А. Гранько [и др.] // Стоматология. – 1999. – Т. 78, № 5. – С. 9-11.
2. Бондаренко В.В. Зміни енергетичного метаболізму, вільнорадикального окислення в слинних залозах при утворенні надлишкової кількості оксиду азоту з екзогенних та ендогенних попередників : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.04 / Бондаренко Валерій Володимирович. – Полтава, 2002. – 151 с.
3. Бондаренко В.В. Соколова Н.А., Міщенко А.В., Костенко А.Г. Вплив хронічної інтоксикації на ферментну активність слинних залоз // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.- Т.16.,вип.4.- 2006.- С. 159 – 160.
4. Брусков О.С. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина / О.С. Брусков, А.М. Герасимов, Л.Ф. Панченко // Бюл. эксперим. биол. мед. – 1976. – №1. – С.33-35.
5. Ванін А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А.Ф. Ванін // Биохимия. – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 924-928.
6. Ванін А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А.Ф. Ванін // Вестн. РАМН. – 2000. – №4. – С.3-5.

7. Гвак Г.В. Хирургический стресс и естественные стресс-лимитирующие системы у детей : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.37 / Гвак Геннадий Владимирович. – М., 2005. – 158 с.
8. Гвак Г.В. Хирургический стресс. Клинико-лабораторные параллели в условиях активации естественных стресс-лимитирующих систем / Г.В. Гвак, В.Г. Еременко, Е.А. Иванов, В.А. Сманцер // Анестезиол. и реаниматол. – 2004 – № 4. – С.33-36
9. Герман К.Б. Вільнорадикальні процеси у патогенезі порушень, зумовлених хірургічною травмою, при різних видах знеболювання : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.04 “Патологічна фізіологія” / К.Б. Герман. – Харків, 2008. – 19 с.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика : пер. з англ. / Стентон Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
11. Денисенко С.В. Бієтичні особливості використання лабораторних тварин в експерименті / С.В. Денисенко, М.В. Денисенко, С.Б. Передера // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. акад. – 2009. - Т.9, Вип. 2. - С. 39-44.
12. Денисенко С.В. Біоетичні питання експериментів на тваринах / С.В. Денисенко, Л.Ю. Глебова, С.М. Назаренко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. акад. – 2006. – Т.6, № 3. – С. 186-189.
13. Денисенко С.В. Изменения митохондриального окисления и фосфорилирования в семенниках белых крыс в условиях избыточного поступления в их организм нитрата натрия / Денисенко С.В., Костенко В.А. // Укр. биохим. журн. – 2003. – Т.75, №1. – С.95-97.
14. Денисенко С.В. Изменения содержания и соотношения адениннуклеотидов в семенниках белых крыс в условиях избыточного поступления в организм нитрата натрия / Денисенко С.В. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. акад. – 2002. – Т.2, №1. – С.16-17.
15. Денисенко С.В. Опосередкованість порушень ембріо- та фетогенезу нітратною інтоксикацією самців і коригувальний вплив мексидолу на ці процеси / Денисенко С.В. // Вісн. Сумськ. держ. ун-ту : Серія Медицина. – 2005. – №3(75). – С. 37–39.
16. Денисенко С.В. Особливості спермограми при хронічній інтоксикації нітратом натрію / Денисенко С.В. // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2002. – №7-8. – С.38-41.
17. Должкова К. П. Вплив пригнічення та індукції NO-синтаз на біохімічний склад кісткової тканини нижньої щелепи при відтворенні її перелому на тлі хронічної інтоксикації нітратом натрію / К. П. Должкова, В. О. Костенко // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14, № 1–2. – С. 35–38.
18. Дробінська О. Вплив L-аргініну на ураження в слизовій оболонці шлунка, спричинені серотоніном / О. Дробінська, Л. Остапченко, О. Цирюк [та ін.] // Вісн. Львів. ун-ту. Сер. біол. – 2004. – Вип. 38. – С. 201-204.
19. Залевська В.А. Біохімічне дослідження ефективності патогенетичної терапії травматичного сіалоаденіту в пацюків в експерименті / В.А. Залевська // Новини стоматології. – 2007. – №4. – С.98-103.
20. Звягинцева Т.В. Особенности показателей центральной гемодинамики при операционной травме в условиях различных видов обезболивания в эксперименте / Т.В. Звягинцева, К.Б. Герман // Эксперим. і кліні. мед. – 2006. – № 1. – С. 5–7.
21. Звягинцева Т.В. Свободнорадикальные процессы в патогенезе стресса / Т.В. Звягинцева, Е.В. Желнин, К.Б. Герман // Кліні. та експерим. патологія. – 2004. – Т. 3, № 2. Ч. 2. – С. 313–315.
22. Звягинцева Т.В. Состояние окислительно-антиоксидантных процессов при хирургической травме в эксперименте / Т.В. Звягинцева, К.Б. Герман // Эксперим. і кліні. мед. – 2006. – № 4. – С. 38–41.
23. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / А.П. Зильбер. – М. : Медицина, 1984. – 486 с.
24. Калашников С.П. Оксид азота – новый биологический модулятор / С.П. Калашников, А.Н. Маянский, П.П. Загоскин, Н.А. Маянский // Нижегород. мед. журн. – 1999. – № 1. – С. 69-82.
25. Катрушов О.В. Відпрацьовані моторні масла як медико-екологічна проблема / О. В. Катрушов, В. О. Костенко, Н. В. Соловійова, В. Л. Філатова, В. М. Соколенко, І. В. Комишан, О. Д. Саргош // Медицина транспорту України. – 2012. – № 3. – С. 88–94.
26. Катрушов О.В. Патогенна дія відпрацьованих моторних масел: недооцінена небезпека / О.В. Катрушов, В.О. Костенко, І.В. Батухіна, Н.В. Соловійова, В.Л. Філатова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. - 2009. – Т.9, №3. – С.188-193.
27. Клініка та лікування сіалоаденітів / [Чулак Л.Д., Левицький А.П., Залевська В.А., Шутурмінський В.Г.]. - Чернівці : Прут, 2006 - 114 с.
28. Коваленко О.В. NO-залежні зміни вмісту та співвідношення адениннуклеотидів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення травматичного сіалоаденіту / О. В. Коваленко, В. О. Костенко // Вісн. проблем біології і медицини. – 2011. – № 4. – С. 106–110.
29. Коваленко О.В. NO-залежні зміни продукції супероксидного аніон-радикала в піднижньощелепних слинних залозах за умов експериментального травматичного сіалоаденіту / О. В. Коваленко, В. О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т. 11, № 2. – С. 42–45.
30. Коваленко О.В. NO-залежні зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у тканинах піднижньощелепних слинних залоз за умов відтворення травматичного сіалоаденіту / О. В. Коваленко, В. О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т. 11, № 4 (ч. 2). – С. 153–1575.

31. Коваленко О.В. Морфофункціональні зміни піднижньощелепної залози щурів за умов відтворення хронічного травматичного сіалоаденіту та введення L-селенометіоніну / О. В. Коваленко, Г. А. Срошенко, В. О. Костенко // Світ медицини та біології – 2012. – № 1. – С. 125–129.
32. Костенко А. Г. Зміна активності антиоксидантного захисту і процесів перекисного окислення ліпідів у тканинах тонкого кишечника і печінці при фтористій інтоксикації та радіації / А. Г. Костенко, А. В. Міщенко // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 6. – С. 13–15.
33. Костенко А. Г. Зміна тканинного дихання й окисного фосфорилювання в тканинах тонкого кишечника і печінки білих пацюків під впливом фтористої інтоксикації та радіації / А. Г. Костенко, А. В. Міщенко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2001. – № 2. – С. 329–331.
34. Костенко А. Г. Вплив поєднаної хронічної дії підвищених доз натрію фториду та іонізуючого опромінення на антиоксидантний статус та енергетичний обмін у печінці тварин / А. Г. Костенко, А. В. Міщенко // Український Радіологічний Журнал. – 2001. – № 4. – С. 413–417.
35. Костенко А. Г. Влияние комплекса антиоксидантов на состояние свободнорадикального окисления в печени и крови при введении фторида натрия и воздействию ионизирующей радиации / А. Г. Костенко, А. В. Мищенко // Український медичний альманах. – 2002. – Т. 5, № 1. – С. 81–84.
36. Костенко В.А. Антигипоксантаы метаболического действия – перспективные средства коррекции окислительных и репаративных процессов в тканях / В.А. Костенко, Л.Ю. Глебова, Н.Н. Мельник [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2003. – Т.3, №1. – С. 4-8.
37. Костенко В.А. Влияние рассасывающихся шовных материалов на процессы внутриклеточной регенерации в эксперименте / В.А. Костенко // Клін. хірургія. - 1997. - №9-10. - С.74-75.
38. Костенко В.А. Влияние модифицированной этонием хирургической нити из биофила на пластический метаболизм в почках белых крыс / В.А. Костенко // Клін. хірургія. - 1997. - №11-12.- С.71-73.
39. Костенко В.А. Местное или системное действие антигипоксантов, иммобилизованных на хирургических нитях, определяет их фармакологические эффекты? / В.А. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. - 2001. – Т.1, №1-2. - С.30-33.
40. Костенко В.А. Не только концентрация, но и происхождение оксида азота определяет его патогенетическую или саногенетическую роль / [В.А. Костенко, И.В. Батухина, А.А. Левков и др.] // Патологія. – 2008. – Т.5, №2. – С.58.
41. Костенко В.А. Новые подходы к разработке и применению шовных материалов в абдоминальной хирургии / В.А. Костенко, А.В. Лигоненко, Н.Н. Гвоздяк [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2008. – Т.8, №1-2. – С.97-99.
42. Костенко В.А. Перспективы создания и применения новых метаболитотропных хирургических шовных материалов / В.А. Костенко, С.В. Гончар, Е.Н. Пронина [и др.] // Таврический медико-биол. вестн. – 2008. – Т.11, №3. – Ч.2. – С.37-39.
43. Костенко В.А. Роль окислительного метаболизма в патогенезе раневого процесса / В.А. Костенко, Н.В. Крышталь, А.В. Мищенко [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2003. – Т.3, №2. – С.119-122.
44. Костенко В.А. Хирургический шовный материал будущего: конструктивные взаимоотношения нити и паравульнарных тканей / В.А. Костенко, А.В. Лигоненко, Е.Н. Пронина, А.С. Ставничий // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2006. – Т.6, №1-2. – С. 259-261.
45. Костенко В.О. Зміни біоенергетичних і репаративних процесів у тканинах зони тонкокишкового анастомозу при використанні нових синтетичних шовних матеріалів, що розсмоктовуються / В.О. Костенко, О.В. Лигоненко, А.А. Левков, О.М. Дмитрук // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Тр. Крымского гос. мед. ун-та им. С.И.Георгиевского. – 2007. – Т.143, Ч. V. – С.343.
46. Костенко В.О. Зміни енергетичного метаболізму в нирках білих щурів у динаміці гострої інтоксикації нітратом натрію // Фізіол. журн. - 1995. - Т.41, N.5-6. - С.91-96.
47. Костенко В.О. Експериментальне обґрунтування корекції L-аргініном, іммобілізованим на шовному матеріалі, метаболічних розладів за умов хірургічної травми / В.О. Костенко, Л.В. Скотнікова, А.А. Левков // Загальна патологія та патологічна фізіологія – 2010. – Т.5, № 2. – С.18.
48. Костенко В.О. Механізми ауторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В.О. Костенко, Н.В. Соловйова, О.В. Коваленко, О.А. Левченко, Б.В. Сорокін, О.А. Стасюк, А.М. Фартушна, О.В. Богданов // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №3. – С. 150-154.
49. Костенко В.О. Механізми порушення окисних процесів у тканинах при надлишковому утворенні оксиду азоту з екзогенних попередників / В.О. Костенко, А.Г. Костенко, С.В. Денисенко [та ін.] // Клін. та експ. патол. – 2004. – Т.3, № 2 (Ч.1). – С.202-204.
50. Костенко В.О. Перспективи створення нових хірургічних шовних матеріалів з біорегуляторною дією / В. О. Костенко, О. В. Лигоненко, Т. Г. Діхтенко, Л. В. Скотнікова // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т.11, №1. – С. 227-230.
51. Костенко В.О. Продукція супероксидного аніон-радикала та оксиду азоту у тканині нирок після хірургічного втручання / В.О. Костенко, О.І. Цебржинський // Фізіол. журн. – 2000. – Т.46, №5. – С.56-62.
52. Костенко В.О. Фармакологічна регуляція окиснювальних і репаративних процесів в оперованих органах антигіпоксантами, іммобілізованими на хірургічних нитках : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.03.05 „Фармакологія” / В.О. Костенко. – К., 2002. – 32 с.

53. Левков А. А. Енергетичний обмін у тканинах тонкої кишки за умов її гострої непрохідності та зміни функціональної активності NO-синтаз / А. А. Левков // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2009. – Т.9, №2. – С. 86-90.
54. Левков А.А. Зміни процесів пероксидного окиснення ліпідів в тканинах тонкої кишки за умов її гострої непрохідності, залежні від функціонування NOсинтаз / А.А. Левков, В.О. Костенко, А.В. Міщенко, Москаленко П.О. // Актуальні проблеми сучасної медицини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2011 – Т. 11.- №3. - С. 64-66.
55. Левков А. А. NO-залежні зміни продукції супероксидного аніон-радикала в тканинах тонкої кишки за умов її гострої непрохідності / А. А. Левков, В. О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2010. – Т.10, №1. – С. 43-48.
56. Левков А. А. NO-залежні зміни метаболізму біополімерів сполучної тканини в тканинах тонкої кишки за умов гострої тонкокишкової непрохідності / А. А. Левков, В. О. Костенко // Загальна патологія та патологічна фізіологія – 2010. – Т.5, № 3. – С.65-70.
57. Лесовая И.Г. Частота неопухолевых заболеваний слюнных желез в пределах центрального и восточного регионов Украины / И.Г. Лесовая, А.А. Тимофеев // Совр. стоматология. – 2000. - № 2. – С. 67-70.
58. Методы исследования в профпатологии / под ред. О.Г.Архиповой. – М. : Медицина, 1988. – 208 с.
59. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [ Л.В.Беркало, О.В.Бобович, Н.О.Боброва та ін. ] ; За ред. І.П.Кайдашева. – Полтава, 2003. – 320 с.
60. Механізми ауторегуляції утворення оксиду азоту в організмі ссавців та їх порушення при розвитку патологічних процесів / В. О. Костенко, Н. В. Соловійова, О. В. Коваленко, О. А. Левченко, Б. В. Сорокін, О.А. Стасюк, А. М. Фартушна, О. В. Богданов // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 150–154.
61. Мищенко А.В. Влияние гипербарической оксигенации на выживаемость белых крыс при экспериментальной острой фтористой интоксикации / А. В. Мищенко // Вестник проблем биологии и медицины. – 1997. – Вып. 19. – С. 88–93.
62. Мищенко А. В. Изменение содержания макроэргов в тканях тонкого кишечника белых крыс в ранний период острой фтористой интоксикации / А. В. Мищенко, А. Г. Костенко // Проблемы экологии та медицини. – 1999. – № 5. – С. 31–32.
63. Мищенко А. В. Механизмы повреждения клетки при фтористой интоксикации / А. В. Мищенко // Вісник проблем біології і медицини. — 1999. – № 6. – С. 36–39.
64. Міщенко А. В. Вплив гострої фтористої інтоксикації на зміну активності антиоксидантного захисту і процесів перекисного окислення ліпідів у тканинах тонкого кишківника білих щурів / А. В. Міщенко, А. Г. Костенко // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2000. – № 2. – С. 409–410.
65. Міщенко А. В. Вплив гіпербаричної оксигенації на вміст аденіннуклеотидів у тканинах тонкої кишки білих щурів при гострій фтористій інтоксикації / А. В. Міщенко, Л. Ю. Глебова // Буковинський медичний вісник. – 2000. – Т. 4, № 4. – С. 172–175.
66. Мищенко А. В. Изменение процессов тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в тканях тонкого кишечника и печени белых крыс при фтористой интоксикации / А. В. Мищенко, А. Г. Костенко // Проблемы экологии та медицини. – 2000. – № 2-3. – С. 7–9.
67. Міщенко А. В. Енергетичний метаболізм тонкого кишечника при гострій інтоксикації фторидом натрію і застосуванні гіпербаричної оксигенації: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец: 14.03.04 «Патологічна фізіологія» / А. В. Міщенко – К., 2001. – 20 с.
68. Міщенко А. В. Зміни вмісту аденіннуклеотидів у тканинах тонкого кишечника та печінки білих щурів при фтористій інтоксикації та впливу іонізуючої радіації / А. В. Міщенко, А. Г. Костенко, Л. Ю. Глебова // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2001. – Т. 1., Вип. 1-2. – С. 34–35.
69. Міщенко А. В. Зміни вмісту аденіннуклеотидів у тканинах тонкого кишечника і печінки білих щурів при фтористій інтоксикації та впливі іонізуючої радіації / А. В. Міщенко, А. Г. Костенко, В. В. Ришко // Одеський медичний журнал. – 2002. – № 2. – С. 11–12.
70. Не только концентрация, но и происхождение оксида азота определяет его патогенетическую или саногенетическую роль / В.А. Костенко, И.В. Батухина, А.А. Левков, Б.А. Луценко, Е.П. Орнчук, Л.В. Скотникова, Н.А. Соболева, А.Н. Фартушная, А.В. Щилов // Сучасні проблеми патофізіології: від молекулярно-генетичних до інтегративних аспектів : V Національний конгрес патофізіологів України : мат. // Патологія. – 2008. – Т.5, №2. - С.58.
71. Пат. 28311 Україна, МПК А61В 5/03. Спосіб виготовлення моделі травматичного сіалоаденіту підщелепної залози / Чулак Л.Д., Залевська В.А., Шутурмінський В.Г., Чулак О.Л., Чулак Ю.Л. ; заявник і патентовласник Залевська В.А. – Заявка № u200705666 ; Заявл. 22.05.2007 ; Опубл. 10.12.2007, Бюл. № 20.
72. Пат. 39088 Україна, МПК А61 L17/00. Спосіб одержання резорбтивного біологічно активного шовного матеріалу / Гончар С.В., Проніна О.М., Костенко В.О., Скотнікова Л.В., Левков А.А. ; № u 2008 06857 ; заявл. 19.05.2008 ; опубл. 10.02.2009 , Бюл. №3
73. Пат. 63237 Україна, МПК А61 G10/02. Спосіб обмеження накопичення оксиду азоту в організмі / Костенко В. О., Катрушов О. В., Соловійова Н. В., Коваленко О. В., Сорокін Б. В., Стасюк О. А., Фартушна А. М. ; – № u 2010 13100 ; заявл. 04.11.10, опубл. 10.10.11 , Бюл. № 19.
74. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // Укр. биохим. журн. – 1989. – Т.61, №2. – С.14-23.

75. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.
76. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала / В.П. Реутов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 4. – С.35-41.
77. Рыбалов О.В. Функционально-морфологическая перестройка околоушных и поднижнечелюстных слюнных желёз на этапах развития сиалоаденита / О.В. Рыбалов, Л.М. Саяпина // Вестн. стоматол. - 1996. - № 2. - С. 290-292.
78. Соловйова Н.В. Зміни вільнорадикальних окиснювальних процесів у тканинах сім'яників білих щурів при дії на організм відпрацьованого моторного масла / Н.В. Соловйова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2010. – Т.10, №1. – С. 77-81.
79. Соловйова Н.В. Зміни окиснювального метаболізму в сперматозоїдах білих щурів при тривалій дії на організм відпрацьованого моторного масла / Н.В. Соловйова, В.О. Костенко // Вісн. пробл. біол. і мед. – 2010. – №1. – С. 177-179.
80. Соловйова Н.В. Зміни функціональних показників сперми білих щурів за умов тривалої дії на організм відпрацьованого моторного масла / Н.В. Соловйова, В.О. Костенко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2008. – Т. 3, №4. – С. 34-39.
81. Соловйова Н.В. Кисень-залежні механізми патогенної дії відпрацьованого моторного масла на репродуктивну систему свавців/ Н.В. Соловйова, В.О. Костенко // Актуальные вопросы теоретической и прикладной биофизики, физики и химии : Мат. V Междунар. научно-техн. конф. БФФХ-2009. - Севастополь, 2009. - С. 99-101.
82. Соловйова Н.В. Морфологічні та морфометричні зміни в сім'яниках щурів за умов тривалої дії на організм відпрацьованого моторного масла / Н.В. Соловйова, Є.В. Стецук // Світ медицини та біології. – 2010. - №1. – С. 49-54.
83. Соловйова Н.В. Репродуктивна здатність білих щурів-самців за умов тривалого введення відпрацьованого автомобільного масла / Н.В. Соловйова, В.О. Костенко // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2009 – Т.9, №2. – С. 124-126.
84. Сорокман Т.В. Роль монооксиду нітрогену в розвитку гастродуоденальної патології / Т.В. Сорокман, Д.Р. Андрійчук, С.В. Сокольник, О.В. Макарова // Буковинськ. мед. вісн. – 2009. – Т. 13, №1. – С. 136-139.
85. Степанов Ю.М. Аргинин в медицинской практике / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Журн. АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 340–352.
86. Тарасенко Л.М. Корекція L-аргініном ушкоджень клітин шлунка за пептичної виразки / Л.М. Тарасенко, К.С. Непорада, І.М. Скрипник // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т.74, №4а (Додаток 1). – С.106.
87. Тарасенко Л.М. Параллелизм метаболических нарушений в тканях желудка и пародонта при стрессорных воздействиях / Л.М. Тарасенко, И.Н. Скрипник, К.С. Непорада // Бюл. эксперим. биол. мед. – 2000. – Т.130, №7. – С.31-34.
88. Цебржинский О.И. Дифференцированное спектрофотометрическое определение продукции супероксида в тканях НСТ-тестом / Цебржинский О.И. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Української мед. стоматол. академії. – 2002. – Т.2, №1. – С.96-97.
89. Цебржинский О. И. Источники супероксида при остром стрессе / О.И. Цебржинский, К.С. Непорада, С.В. Денисенко, Т.И. Пурденко и др. // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2002. - Т. 2, Вип. 2 (4). - С. 42-44.
90. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих / [В.П. Реутов, Е.Г. Сорокина, В.Е. Охотин, Н.С. Косицын]. – М. : Наука, 1998. – 159 с.
91. Шанин В.Ю. Патопфизиология критических состояний / Шанин В.Ю. – СПб. : Элби-СПб, 2003. – 436 с.
92. Шараев П.Н. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях / П.Н. Шараев, В.Н. Пишков, Н.И. Соловьёва [и др.] // Лаб. дело. – 1987. – №5.- С.330-332.
93. Шараев П.Н. Метод определения фукозы, не связанной с белками / П.Н. Шараев, Н.С. Стрелков, Р.Р. Кильдиярова [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 1997. – №4. – С. 17-18.
94. Шумаев К.Б. Взаимодействие динитрозильных комплексов железа с интермедиатами окислительного стресса / К.Б. Шумаев, А.А. Губкин, С.А. Губкина [и др.] // Биофизика. – 2006. – Т.51, №3. – С.472-477.
95. Atkinson D.E. The energy charge of the adenylate pools as a regulatory parameter: Interaction with feedback modifiers / D.E. Atkinson // Biochemistry. – 1968. – V.7, №11. – P.4030-4034.
96. Barbul A. Proline precursors to sustain Mammalian collagen synthesis / A. Barbul // J Nutr. – 2008. – V. 138, №10. – P. 2021S-2024S.
97. Barbul A. Use of exogenous arginine in multiple organ dysfunction syndrome and sepsis / A. Barbul, A. Uliyargoli // Crit Care Med. – 2007. – V.35, № 9. – Suppl. – P. S564-S567.
98. Beutler E. Methods of enzymatic analysis / ed. E. Beutler – N.Y., 1975. – V.1. – 565 p.
99. Debats I.B. Role of arginine in superficial wound healing in man / I.B. Debats, T.G. Wolfs, T. Gotoh [et al.] // Nitric Oxide. – 2009. – V. 21, №3-4. – P. 175-183.
100. Cal C. Decrease in salivary secretion by radiation mediated by nitric oxide and prostaglandins / C. de la Cal, A. Lomniczi, C.E. Mohn [et al.] // Neuroimmunomodulation. – 2006. – V.13, №1. – P. 19-27.

101. Catalan M.A. The salivary gland fluid secretion mechanism / M.A. Catalan, T. Nakamoto, J.E. Melvin // *J. Med. Invest.* – 2009. – V. 56, Suppl. – P. 192-196.
102. Hon W.M. Nitric oxide in liver diseases: friend, foe, or just passerby? / W.M. Hon, K.H. Lee, H.E. Khoo // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2002. – V. 962. – P. 275-295.
103. Jaworeck D. Adenosin-5'-diphosphat und adenosin-5'-monophosphat / D. Jaworeck, W. Gruber, H.V. Bermeyer // *Methoden der enzymatischen analyse.* – Bd.II. – Weinheim : Verlag – Chemie, 1974. – S.2147-2151.
104. Kim S.H. Abrogation of cisplatin-induced hepatotoxicity in mice by xanthorrhizol is related to its effect on the regulation of gene transcription / S.H. Kim, K.O. Hong, W.Y. Chung [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2004. – V. 196, №3. – P. 346-355.
105. Kathy K. NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease / K. Kathy // *Circ. Res.* – 2000. – V.86. – P.494-502.
106. Kdolsky R.K. The influence of oral L-arginine on fracture healing: an animal study / R.K. Kdolsky, W. Mohr, H. Savidis-Dacho [et al.] // *Wien Klin Wochenschr.* – 2005. – Bd.117, №19-20. – S. 693-701.
107. Kim Y.S. Superoxide reactivates nitric oxide-inhibited catalase / Y.S. Kim, S. Han // *Biol. Chem.* – 2000. – V.381, №12. – P.1269-1271.
108. Kwiecien S. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions / S. Kwiecien, T. Brzozowski, P.C. Konturek, S.J. Konturek // *J Phys Pharm.* – 2002. – V.53, №4. – P. 761-773.
109. Kwiecien S. Gastroprotection by pentoxifylline against stress-induced gastric damage: Role of lipid peroxidation, antioxidizing enzymes and proinflammatory cytokines / S. Kwiecien, T. Brzozowski, P.C. Konturek [et al.] // *J Physiol Pharmacol.* – 2004. – V.55, №2. – P.337-355.
110. Kwiecien S. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions / S. Kwiecien, T. Brzozowski, P.Ch. Konturek, S.J. Konturek // *J Physiol Pharmacol.* – 2002. – V.53, №4 (Pt 2). – P.761-773.
111. Laude K. NO produced by endothelial NO synthase is a mediator of delayed preconditioning-induced endothelial protection / K. Laude, J. Favre, C. Thuillez [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2003. – V.284, №6. – P. H2053-H2060.
112. Liu P.T. Role of tissue glutathione in prevention of surgical trauma / P.T. Liu, C. Ioannides, A.M. Symons, D.V. Parke // *Xenobiotica.* – 1993. – V. 23, №8. – P. 899-911.
113. Liu P.T. Studies in surgical trauma: oxidative stress in ischaemia-reperfusion of rat liver / P.T. Liu, A.M. Symons [et al.] // *Clin Sci (Lond).* – 1994. – V.86, №4. – P. 453-460.
114. Monzani E. Binding of nitrite and its reductive activation to nitric oxide at biomimetic copper centers / E. Monzani, G.J. Anthony, A. Koolhaas [et al.] // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2000. – V.5, №2. – P.251-261.
115. Ohta Y. L-arginine protects against stress-induced gastric mucosal lesions by preserving gastric mucus / Y. Ohta, K. Nishida // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* – 2002. – V.29, №1-2. – P.32-38.
116. Menger M.D. Surgical trauma: hyperinflammation versus immunosuppression? / M.D. Menger, B. Vollmar // *Langenbecks Arch Surg.* – 2004. – V.389, №6. – P. 475-484.
117. Morris S.M. Jr. Arginine: beyond protein / S.M. Jr. Morris // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – V.83, №2. – P. 508S-512S.
118. Morris S.M. Jr. Arginine metabolism: boundaries of our knowledge / S.M. Jr. Morris // *J Nutr.* – 2007. – V. 137, №6. – Suppl 2. – P. 1602S-1609S.
119. Morris S.M. Jr. Enzymes of arginine metabolism / S.M. Jr. Morris // *J Nutr.* – 2004. – V. 134, №10 Suppl. – P. 2743S-2747S
120. Murphy M.P. How mitochondria produce reactive oxygen species / M.P. Murphy // *Biochem. J.* – 2009. – V. 417. – P. 1-13.
121. Ponrdenz E. Alteration of antioxidant enzyme expression in response to hydrogen peroxide / E. Ponrdenz, R. Kahl // *Free Radical. Biol. Med.* – 1998. – V.24, №1. – P.27-38.
122. Pou S. Mechanism of superoxide generation by neuronal nitric-oxide synthase / S. Pou, L. Keaton, W. Surichamorn, G.M. Rosen // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274, №14. – P. 9573-9580.
123. Soinila J. Nitric oxide synthase in human salivary glands / J. Soinila, K. Nuorva, S. Soinila // *Histochem. Cell Biol.* – 2006. – V. 125, №6. – P. 717-723.
124. Szabó S. Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics / C. Szabó, H. Ischiropoulos, R. Radi // *Nature Rev.* – 2007. – V. 6. – P. 662-680.
125. Takeuchi K. Role of endogenous nitric oxide (NO) and NO synthases in healing of indomethacin-induced intestinal ulcers in rats / K. Takeuchi, R. Hatazawa, M. Tanigami [et al.] // *Life Sci.* – 2007. – V. 80, №4. – P. 329-336.
126. Uğar-Cankal D. A multifaceted molecule, nitric oxide in oral and periodontal diseases / D. Uğar-Cankal, N. Ozmeric // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – V.366, №1-2. – P. 90-100.
127. Wu G. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease / G. Wu, F.W. Bazer, T.A. Davis [et al.] // *Amino Acids.* – 2009. – V. 37, №1. – P. 153-168.